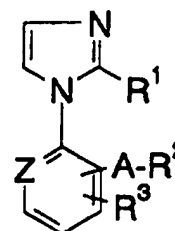


**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶: C07D	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/15555 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 1. Mai 1997 (01.05.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/02079 (22) Internationales Anmeldedatum: 24. Oktober 1996 (24.10.96) (30) Prioritätsdaten: 195 41 146.3 25. Oktober 1995 (25.10.95) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HÖLSCHER, Peter [DE/DE]; Rathenower Strasse 52, D-10559 Berlin (DE). REHWINKEL, Hartmut [DE/DE]; Glasower Strasse 41, D-12051 Berlin (DE). BURTON, Gerardine [GB/DE]; Seegfelder Weg 235, D-13591 Berlin (DE). PHILLIPS, Gary [US/US]; 3043 Shetland Drive, Pleasant Hill, CA 94523 (US). PARKINSON, John [US/US]; 6727 Waverly Road, Martinez, CA 94553 (US).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: IMIDAZOLE DERIVATIVES AND THE USE THEREOF AS NITROGEN MONOXIDE SYNTHASE INHIBITORS (54) Bezeichnung: IMIDAZOLDERIVATE UND DEREN VERWENDUNG ALS STICKSTOFFMONOXID-SYNTHASE-INHIBITOREN (57) Abstract The invention relates to the compounds of the formula (I), and to the preparation and use thereof in drugs. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel (I), deren Herstellung und Verwendung in Arzneimitteln.		



(I)

This Page Blank (uspto)

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift
10 DE 195 41 146 A 1

21 Aktenzeichen: 195 41 146.3
22 Anmeldetag: 25. 10. 95
43 Offenlegungstag: 30. 4. 97

51 Int. Cl.⁸:
C 07 D 233/84
C 07 D 233/58
C 07 D 233/70
C 07 D 405/04
C 07 D 401/04
C 07 D 403/04
C 07 D 409/04
C 07 D 405/12
C 07 D 403/14
A 61 K 31/415

DE 195 41 146 A 1

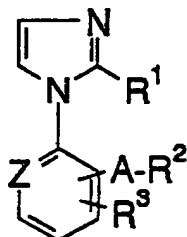
// (C07D 405/04,233:58,307:20) (C07D 405/04,233:60,317:50) (C07D 405/12,233:58,317:12) (C07D 401/04,233:58,217:24) (C07D 401/04,233:58,213:74) (C07D 409/04,233:58,333:32,335:02) (C07D 403/04,233:68,209:08)

71 Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

72 Erfinder:
Hölscher, Peter, 10559 Berlin, DE; Rehwinkel,
Hartmut, 12051 Berlin, DE; Burton, Gerardine, 13591
Berlin, DE; Philipps, Gary, Pleasant Hill, Calif., US;
Parkinson, John, Martinez, Calif., US

54 Imidazolderivate und deren Verwendung als Stickstoffmonoxid-Synthase-Inhibitoren

57 Die Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel I



deren Herstellung und Verwendung in Arzneimitteln.

DE 195 41 146 A 1

Beschreibung

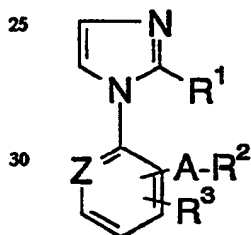
Die Erfindung betrifft substituierte Phenylimidazolderivate und Pyridylimidazolderivate sowie deren Herstellung und Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere deren Verwendung als Stickstoffmonoxidsynthase-Inhibitoren.

Es ist bekannt, daß zu den Enzymen mit Hämoglobingruppe im aktiven Zentrum Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) gehört, und daß Phenylimidazol an diese bindet.

Es wurde nun gefunden, daß die Affinität von Imidazolderivaten an NOS in nicht vorhersehbarer Weise erhöht werden kann, wenn diese geeignete Substituenten tragen. Man erhält Verbindungen, die selektiv in sehr geringen Konzentrationen (IC_{50}) die induzierbare, humane Stickstoffmonoxid-Synthase (hiNOS) hemmen und mit ausgezeichneter Wirksamkeit in vivo aufwarten.

Die selektiven Stickstoffmonoxid-Synthase-Inhibitoren eignen sich als Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten des zentralen Nervensystems wie Multipler Sklerose in allen Verlaufsformen, Alzheimersche Krankheit, HIV-Demenzia, Amyotrophe Lateralsklerose und vergleichbaren sklerotischen Erkrankungen, cerebraler Ischaemie und anderer neurodegenerativen Erkrankungen. Ferner eignen sie sich zur Behandlung von Krankheiten wie Sepsis oder septischem Schock, Hypotension, ARDS (adult respiratory distress syndrome), zur Behandlung autoimmuner und/oder inflammatorischer Erkrankungen wie rheumatischer Arthritis, Osteoarthritis, von insulinabhängigem Diabetes Mellitus (IDDM), entzündlicher Erkrankung des Beckens/Darms (bowel disease), von Meningitis, Glomerulonephritis, akuten und chronischen Lebererkrankungen, Erkrankungen durch Abstoßung (beispielsweise zur Immunsuppression bei Transplantationen wie allogenen Herz-, Nieren- oder Lebertransplantationen) oder entzündlichen Hautkrankheiten wie Psoriasis.

Die Erfindung betrifft die neuen Verbindungen der Formel I



35 worin

AR² gleich oder verschieden ein- oder zweifach stehen kann,

R¹ Wasserstoff, Halogen, -SH oder -S-C₁-₄-Alkyl,

Z Stickstoff oder gegebenenfalls mit AR² oder R³ substituiertes -CH=,

A eine Bindung, geradkettiges oder verzweigtes C₁-₄-Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes C₂-₄-Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes C₂-₄-Alkynyl,

R² Wasserstoff, Halogen, NO₂, -C≡N, CF₃, -CCl₃, -S(O)ₘ-C₁-₄-Alkyl, -OR⁵, -S-R⁶, -CO-R⁷, -NR⁸R⁹, -CH(CN)-COOH, -CH(CN)-COO-C₁-₆-Alkyl, =C(CN)-COOH, =C(CN)-COOC₁-₆-Alkyl, -NH-SO₂-R¹⁰, -C(NH₂)=NOH, Imidazol-1-yl, 4-CH₃-thiazol-2-yl, -NH-CO-NH₂, -NH-CS-

NH₂, NH-CO-NH(C₁-₄-Alkyl), -NH-CS-NH(C₁-₄-Alkyl), Pyrrol-1-yl, -C(=NR)-NHR¹¹, -NH-C(=NR)-NR¹¹R¹², -S-(C=NR)-NR¹¹R¹², ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen,

-S-C₁-₄-Alkyl oder -O-C₁-₄-Alkyl substituierter Phenyl- oder Biphenylrest, Pyridyl, Imidazolosulfonyl,

R³ Wasserstoff, Halogen, NO₂, OH, NH₂ oder Imidazol-1-yl,

AR² und R³ gemeinsam -O-(CH₂)ₙ-O- bilden,

m, n 1 oder 2,

R⁵ Wasserstoff, einen substituierten oder unsubstituierten, geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1-14 C-Atomen, der 1-2 Doppel- und/oder Dreifachbindungen enthalten kann und worin eine -CH₂-Gruppe durch Sauerstoff, Schwefel, Phenyl oder gegebenenfalls mit Methyl oder Halogen substituiertes C₃-₆-Cycloalkyl ersetzt sein kann, gegebenenfalls mit Methyl oder Halogen substituiertes C₃-₇-Cycloalkyl, -CO-R¹⁵, -CS-NH(C₁-₄-Alkyl), -CH(NH₂)-COO-C₁-₆-Alkyl, -Si(CH₃)₂

tert. butyl, Chinolin-yl, N1-Methyl-imidazol-2-yl, Thiophenyl, Thiacyclohexyl, Tetrahydrofuranyl, -CS-S-C₁-₄-Alkyl, -CS-CH₂-S-C₁-₄-Alkyl, -C(=NR)NR¹¹R¹², gegebenenfalls mit Halogen, NO₂, C₁-₄-Alkylthio, C₁-₄-Alkoxy oder C₁-₄-Alkyl substituiertes Phenyl, Tetrahydropyrimidin, Tetrahydropyridin,

R⁶ die Bedeutung von R⁵ hat,

R⁷ Wasserstoff, C₁-₈-Alkyl, C₃-₇-Cycloalkyl, -CH₂-S-C₁-₄-Alkyl, -(CH₂)₂-S-C₁-₄-Alkyl, -O-C₁-₆-Alkyl, NH₂, NH(C₁-₄-Alkyl), N(C₁-₄-Alkyl)₂, -S-C₁-₄-Alkyl, CF₃, -C₂F₅, OH, Phenyl,

R⁸, R⁹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-₄-Alkyl, C₁-₄-Alkanoyl oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres O-, N- oder S-Atom enthalten und 1-2fach mit C₁-₄-Alkyl substituiert sein kann,

R¹⁰, R¹¹, R¹² und R Wasserstoff, C₁-₆-Alkyl, C₃-₇-Cycloalkyl, Phenyl,

R¹⁵ gegebenenfalls mit Halogen, NH₂, C≡N, C₁-₄-Alkoxy, C₁-₄-Alkylthio, C₁-₄-Alkanoyloxy, Thiophen oder Phenyl substituiertes C₁-₁₇-Alkyl, gegebenenfalls mit CH₃ oder Phenyl substituiertes C₃-₇-Cycloalkyl, C₁-₆-Alkoxy, C₁-₆-Alkylthio, -COOH, -COOC₁-₆-Alkyl, NR¹³R¹⁴,

R¹³, R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder gegebenenfalls mit Halogen substituiertes C₁-₄-Al-

kyl,

und deren Isomeren und Tautomeren und physiologisch verträglichen Salze, wobei

- (1) falls R^1 und R^3 Wasserstoff bedeuten, und $Z = -CH$ ist, kann $-AR^2$ in 2-Stellung nicht H, OH, Cl, Br, CF_3 , $-CHO$, $-O-CO-CH_3$, $-CH_2-Br$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2-OH$, $(CH_2)_2-Br$, $-CH=CH_2$, $-O-CH_2-CH=CH_2$, $-O-CH_2-C\equiv CH$, $-O-CH_2-CN$, $-SH$, $-CHOH-CH_3$, $-CH=CH-Phe-$ 5
nyl sein,
(2) falls in 3-Stellung des Phenylringes F, Cl, OH, CH_3 oder NO_2 ist, können R^1 , R^3 und $-AR^2$ nicht gleichzeitig H oder Imidazol bedeuten,
(3) falls $R^1 = H$ und in 4-Stellung des Phenylringes OCH_3 , OH, NH_2 , Fluor oder CH_2-NH_2 ist, kann in 2-Stellung nicht H, OCH_3 oder OH stehen, 10
(4) falls $R^1 = H$ und in 2-Stellung des Phenylringes NO_2 , Br oder OH steht, kann in 5-Stellung nicht Cl oder CH_3 sein,
(5) falls $R^1 = H$ und $Z = -CH-$, können R^5 oder R^6 nicht gegebenenfalls substituiertes Benzyl sein. 15

Die Verbindungen der Formel I und Formel IA umfassen auch die möglichen tautomeren Formen, die E- oder Z-Isomeren oder, falls ein chirales Zentrum vorhanden ist, die Razemate oder Enantiomeren.

Zur Salzbildung sind anorganische und organische Säuren geeignet wie beispielsweise Oxalsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Essigsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Phosphorsäure, HCl, HBr, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure u. a. 20

Zur Salzbildung sind auch die anorganischen oder organischen Basen geeignet, die zur Bildung physiologischer verträglicher Salze bekannt sind wie beispielsweise Alkalihydroxide, wie Natrium- und Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie Calciumhydroxid, Ammoniak, Amine wie Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, N-Methylglucamin, Tris-(hydroxymethyl)-methylamin usw. 25

Geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen beinhaltet z. B. Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, 1-Methylmethylen, 1-Ethylmethylen, 1-Methylethylen, 1-Ethylethylen, 1-Methylpropylen, 1-Propylmethylen, 2-Methylpropylen u. a. 30

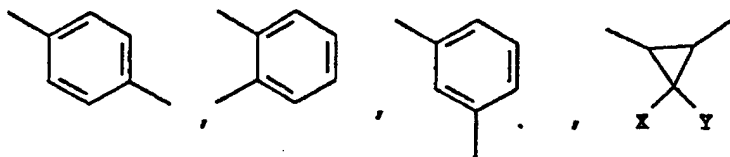
Unter geradkettigem oder verzweigtem Alkenylen und Alkinylen mit 2–4 Kohlenstoffatomen sind Alkenyl- bzw. Alkynyl-gruppen mit 1–2 Doppel- und/oder Dreifachbindungen in allen möglichen Positionen sowie mit allen möglichen Methyl- oder Ethylsubstitutionen zu verstehen. 35

Alkyl bedeutet jeweils eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe wie z. B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek. Butyl, tert. Butyl, n-Pentyl, sek. Pentyl, tert. Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl, sek. Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, wobei 1–6 C-Atome bevorzugt sind.

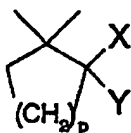
Als Kohlenwasserstoffrest R^3 kommen Alkyle, Alkenyle und Alkinylen in Betracht.

Die Alkenyl- und Alkynyl-Substituenten sind jeweils geradkettig oder verzweigt und enthalten bevorzugt 2–10 C-Atome. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Vinyl, 2-Propenyl, 1-Propenyl, 2-Butenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 1-Methyl-1-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 3-Methyl-2-propenyl, Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl. 40

In dem Kohlenwasserstoffrest kann eine $-CH_2$ -Gruppe durch den Rest



und/oder durch den Cycloalkylrest



mit $p = 0, 1, 2$ oder 3 und

$X, Y =$ Wasserstoff oder Halogen ersetzt sein.

Unter Cycloalkyl ist jeweils Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl zu verstehen. 60

Halogen bedeutet jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod.

Der Kohlenwasserstoffrest R^5 und R^6 kann an beliebiger Stelle substituiert sein mit bis zu 3 Chlor, 3 Fluor, Brom oder Jod und/oder ein- bis zweifach mit OH, $-O-C_{1-4}-Alkyl$, $-SH$, $-S-C_{1-4}-Alkyl$, $-NH(C_{1-4}-Alkyl)$, $-N(C_{1-4}-Alkyl)_2$, $-NH_2$, $-NH-CO-(CH_2)_2-S-C_{1-4}-Alkyl$, $-NH$ -pyridin-2-yl, $-C\equiv N$, $-COOH$, $CO-O-C_{1-6}-Alkyl$, $CO-NH-(C_{1-4}-Alkyl)$, $-CO-N$ -Arginin, $-CO-CH_3$, Tetrahydrofuranyl, 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan, $-S(O)_m-C_{1-4}-Alkyl$, $-NH-C(=NR)-NR^{11}R^{12}$, $-C(=NH)-NH_2$, $C(=NH)-C_{1-4}-Alkyl$, $-CH(NH_2)-COOH$, $-CH(NH_2)-COOC_{1-6}-Alkyl$, C_{3-7} -Cycloalkyl, $NHSO_2R$, Phenyl, das 1- bis zweifach mit Halogen, NO_2 , $-SH$, $-S-C_{1-4}-Alkyl$, $-O-C_{1-4}-Alkyl$ oder Phenyl substituiert sein kann, oder einem 5-

oder 6-gliedrigen Heteroarylrest, der 1—3 Stickstoffatome und/oder 1—2 Schwefelatome enthalten und mit C₁₋₄-Alkyl substituiert sein kann.

Der Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylrest R¹⁵ kann ein- bis zweifach mit gleichen oder unterschiedlichen Resten substituiert sein oder auch perhalogeniert vorliegen.

- 5 Bilden R⁸, R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres O-, N- oder S-Atom enthalten und mit 1—2 C₁₋₄-Alkyl ein- oder zweifach substituiert sein kann, so kommen als Heterocyclusen z. B. Morpholin, Thiomorpholin, Piperidin, Piperazin, Pyrrolidin, N-Methyl-piperazin oder 2,6-Dimethylmorpholin in Betracht.

- Als Heteroarylreste seien beispielsweise genannt: Pyrazol, Imidazol, Thiophen, Thiazol, Thiadiazol, Pyridin, 10 Pyrimidin und Triazin.

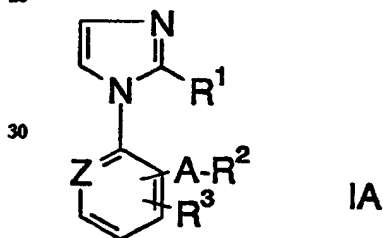
Als bevorzugt sind Verbindungen der Formel I zu betrachten, die den —A—R²-Substituenten in 2- oder 4-Stellung des Phenyls bzw. in 3- oder 5-Stellung des Pyridins enthalten.

- Als bevorzugte Bedeutung von —A—R² ist geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1—8 C-Atomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit 2—8 C-Atomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl mit 2—8 C-Atomen zu betrachten, wobei eine der Methylengruppen durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein 15 kann oder zwei Methylengruppen durch Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt sein können. Ist ein Substituent R² vorhanden, so steht dieser bevorzugt endständig.

- Die Erfindung betrifft auch die Verwendung von substituierten Phenylimidazolderivaten und substituierten Pyridylimidazolderivaten, deren isomere und tautomere Formen und deren Salze zur Herstellung eines Arznei- 20 mittels zur Behandlung von Erkrankungen, bei denen die Inhibition der Stickstoffmonoxid-Synthase vorteilhaft ist.

Erfindungsgemäß verwendet als Inhibitoren der Stickstoffmonoxid-Synthase werden die Verbindungen der Formel IA

25



35

worin

AR² gleich oder verschieden ein- oder zweifach stehen kann,

R¹ Wasserstoff, Halogen, —SH oder —S—C₁₋₄-Alkyl,

Z Stickstoff oder gegebenenfalls mit AR² oder R³ substituiertes —CH=,

- 40 A eine Bindung, geradkettiges oder verzweigtes C₁₋₄-Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes C₂₋₄-Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes C₂₋₄-Alkynyl,

R² Wasserstoff, Halogen, NO₂, —C≡N, CF₃, —CCl₃, S(O)_m—C₁₋₄-Alkyl, —OR⁵, —S—R⁶, —CO—R⁷, —NR⁸R⁹,

—CH(CN)—COOH, —CH(CN)—COO—C₁₋₆-Alkyl, —C(CN)—COOH, —C(CN)—COOC₁₋₆-Alkyl, —NH—

- 45 SO₂—R¹⁰, —C(NH₂)=NOH, Imidazol-1-yl, 4-CH₃-thiazol-2-yl, —NH—CO—NH₂, —NH—CS—NH₂, NH—CO—NH(C₁₋₄-Alkyl), —NH—CS—NH(C₁₋₄-Alkyl), Pyrrol-1-yl, —C(=NR)—NHR¹¹, —NH—

C(=NR)—NR¹¹R¹², —S—(C=NR)—NR¹¹R¹², ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen,

—S—C₁₋₄-Alkyl oder O—C₁₋₄-Alkyl substituierter Phenyl- oder Biphenylrest, Pyridyl, Imidazolosulfonyl,

R³ Wasserstoff, Halogen, NO₂, OH, NH₂ oder Imidazol-1-yl,

AR² und R³ gemeinsam —O—(CH₂)_n—O— bilden,

- 50 m, n 1 oder 2,

R⁵ Wasserstoff, einen substituierten oder unsubstituierten, geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1—14 C-Atomen, der 1—2 Doppel- und/oder Dreifachbindungen

enthalten kann und worin eine —CH₂-Gruppe durch Sauerstoff, Schwefel, Phenyl oder gegebenenfalls mit Methyl oder Halogen substituiertes C₃₋₆-Cycloalkyl ersetzt sein kann, gegebenenfalls mit Methyl oder Halogen

- 55 substituiertes C₃₋₇-Cycloalkyl, —CO—R¹⁵, —CS—NH(C₁₋₄-Alkyl), —CH(NH₂)—COO₁₋₆-Alkyl, —Si(CH₃)₂ tert. butyl, Chinolin-yl, N1-Methyl-imidazol-2-yl, Thiophenyl, Thiacyclohexyl, Tetrahydrofuranyl, —CS—

S—C₁₋₄-Alkyl, —CS—CH₂—S—C₁₋₄-Alkyl, —C(=NR)NR¹¹R¹², gegebenenfalls mit Halogen, NO₂, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkoxy oder C₁₋₄-Alkyl substituiertes Phenyl, Tetrahydropyrimidin, Tetrahydropyridin,

R⁶ die Bedeutung von R⁵ hat,

- 60 R⁷ Wasserstoff, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, —CH₂—S—C₁₋₄-Alkyl, —(CH₂)₂—S—C₁₋₄-Alkyl, —O—C₁₋₆-Alkyl, NH₂, NH(C₁₋₄-Alkyl), —N(C₁₋₄-Alkyl)₂, —S—C₁₋₄-Alkyl, CF₃, —C₂F₅, OH, Phenyl,

R⁸, R⁹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkanoyl oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres O-, N- oder S-Atom

- 65 enthalten und 1—2fach mit C₁₋₄-Alkyl substituiert sein kann,

R¹⁰, R¹¹, R¹² und R Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Phenyl,

R¹⁵ gegebenenfalls mit Halogen, NH₂, —C≡N, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkanoyloxy, Thiophen oder Phenyl substituiertes C₁₋₁₇-Alkyl, gegebenenfalls mit CH₃

oder Phenyl substituiertes C₃₋₇-Cycloalkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, —COOH, —COOC₁₋₆-Alkyl,

NR¹³R¹⁴,
 R¹³, R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder gegebenenfalls mit Halogen substituiertes C₁₋₄-Alkyl,
 und deren Isomeren und Tautomeren und physiologisch verträglichen Salze,
 wobei
 R¹, -A-R² und R³ nicht gleichzeitig Wasserstoff bedeuten, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die durch die Wirkung von Stickstoffmonoxid in pathologischen Konzentrationen ausgelöst werden.

Die Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze sind auf Grund ihrer Affinität zu und Hemmung der Wirkung der Stickstoffmonoxid-Synthasen und hier insbesondere der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase als Arzneimittel verwendbar. Auf Grund ihres Wirkprofils eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Krankheiten, die durch Überschuß an Stickstoff-Monoxid im Körper unter induzierenden und pathologischen Bedingungen hervorgerufen oder verstärkt oder verschlimmert werden.

Dazu zählen Multiple Sklerose, Alzheimer'sche Krankheit, HIV-Dementia, Amyotrophe Lateralsklerose und vergleichbaren sklerotischen Erkrankungen, cerebrale Ischaemie und anderer neurodegenerative Erkrankungen, die mit Entzündungen in Verbindung gebracht werden. Ferner eignen sie sich zur Behandlung von Krankheiten des Herz-Kreislauf Systems wie Sepsis oder septischem Schock, ARDS (adult respiratory distress syndrome), rheumatischer Arthritis, Osteoarthritis, von insulinabhängiger Diabetes Mellitus (IDDM), entzündlicher Erkrankung des Beckens/Darms (bowel disease), von Meningitis, Glomerulonephritis, akute und chronische Lebererkrankungen, Erkrankungen durch Abstoßung (beispielsweise allogene Herz-, Nieren-, oder Lebertransplantationen) oder entzündlichen Hautkrankheiten wie Psoriasis und andere.

Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milhzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie drüber hinaus Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxiliertem Rizinusöl, geeignet.

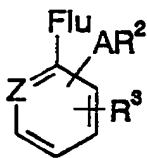
Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigefügt ist.

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 1-2000 mg, vorzugsweise 20-500 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindung erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Beispielsweise gelangt man zu Verbindungen der Formel I dadurch, daß man

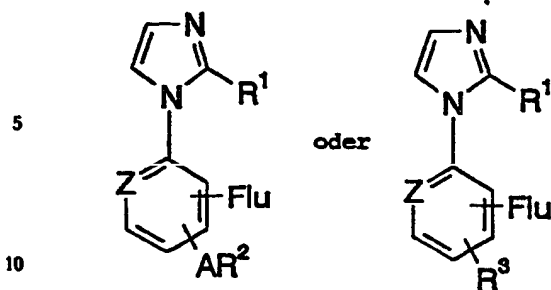
a) eine Verbindung der Formel II,



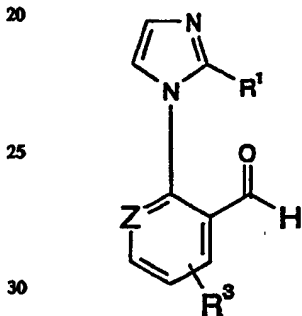
II

worin Z, AR² und R³ die obige Bedeutung haben, und Flu eine Fluchtgruppe darstellt, in Gegenwart einer Base mit gegebenenfalls mit R¹ substituiertem Imidazol umsetzt,
 oder

b) eine Verbindung der Formel III



15 worin Z, R¹, AR² und R³ die obige Bedeutung haben und Flu eine Fluchtgruppe darstellt, in Gegenwart einer Base nukleophil AR² oder R³ einführt, c) eine Verbindung der Formel IV



35 worin Z, R¹, R³ die obige Bedeutung haben, mittels Aldol-Reaktionen mit Malodinitril, Malonderivaten oder anderen alpha-CH aciden Verbindungen oder via Wittig-Reaktionen oder modifizierten Wittig-Reaktionen oder durch nukleophilen Angriff, zum Beispiel mit Grignard-Reagenzien, zu Verbindungen der Formel I umgesetzt und anschließend gewünschtenfalls halogeniert oder wenn erforderlich selektiv reduziert oder Thioether bildet oder Ether spaltet oder Nitrile verseift oder Säuren verestert oder amidiert oder aus Phenolen Ether oder Ester synthetisiert oder Aminogruppen via Sandmeyer-Reaktion austauscht oder verkocht oder Sulfide zu Sulfonen oder Sulfoxiden oxidiert oder Sulfoxide zu Sulfiden reduziert oder Amine zu Amiden oder Sulfonamiden umsetzt oder alkyliert oder decarboxyliert oder Isomere oder Salze bildet.

45 Hierbei kann Flu beispielsweise Tosylat, Mesylat, Triflat, Nonaflat oder Halogen bedeuten. Der Aromat wird in Gegenwart von Basen bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur in aprotischen Lösungsmitteln umgesetzt. Stellenweise wird die Umsetzung erleichtert oder die Ausbeute verbessert, wenn Kupfer oder Kupfersalze zugegeben werden.

50 Als Basen sind beispielsweise Alkaliverbindungen wie Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Alkalialkoholate wie Kaliumtertiärbutylat und insbesondere Metallhydride wie Natriumhydrid geeignet. Manchmal können die Alkaliverbindungen auch unter Phasentransferbedingungen umgesetzt werden. Erhält man Gemische von Verbindungen mit dem Substituenten Imidazolyl-, (2'-R¹-Imidazolyl)-, -R² bzw. -R³ in verschiedener Anzahl und oder in verschiedenen Positionen, so werden diese in üblicher Weise getrennt.

55 Für die Umsetzung geeignete Lösungsmittel sind aprotische polare Lösungsmittel wie Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon oder DMSO.

Die sich gegebenenfalls anschließende Verseifung einer Estergruppe kann basisch oder sauer erfolgen, indem man bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches in Gegenwart von Alkalihydroxiden in Ethanol oder anderen Alkoholen oder mittels Säuren wie z.Bsp. Salzsäure hydrolysiert und ggf. Imidazoliumsalze weiterverarbeitet.

60 Die Veresterung der Carbonsäure geschieht in an sich bekannter Weise mit Diazomethan oder dem entsprechenden Alkohol in Säure oder in Gegenwart eines aktivierten Säurederivats. Als aktivierte Säurederivate kommen zum Beispiel Säurechlorid, -imidazolid oder -anhydrid in Frage.

Die Amidierung erfolgt an den freien Säuren oder an deren reaktiven Derivaten wie beispielsweise Säurechloriden, gemischten Anhydriden, Imidazoliden oder Aziden durch Umsetzung mit den entsprechenden Aminen bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur.

65 Zusätzlich kann durch elektrophile aromatische Substitution eine Nitrogruppe oder Halogen, insbesondere Brom, eingeführt werden. Dabei entstehen Gemische, die substituiertes Imidazol enthalten können und in üblicher Weise zu trennen sind. Wenn ein Nitril vorliegt, kann dieses nach bekannten Verfahren verseift werden

oder in das entsprechende Amin, Tetrazol oder Amidoxim überführt werden.

Die Reduktion der Nitrogruppe oder ggf. der Cyanogruppe zur Aminogruppe erfolgt katalytisch in polaren Lösungsmitteln bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur unter Wasserstoffdruck. Als Katalysatoren sind Metalle wie Raney-Nickel oder Edelmetallkatalysatoren wie Palladium oder Platin gegebenenfalls in Gegenwart von Bariumsulfat oder auf Trägern geeignet. Statt Wasserstoff kann auch Ammoniumformiat in bekannter Weise benutzt werden. Reduktionsmittel wie Zinn-II-chlorid oder Titan-III-chlorid können ebenso verwendet werden wie komplexe Metallhydride eventuell in Gegenwart von Schwermetallsalzen. Es kann vorteilhaft sein vor der Reduktion die Estergruppe einzuführen. Nitrogruppen können auch selektiv in üblicher Weise mit Na_2S oder Natriumdithionit reduziert werden. Bewährt hat sich die Reduktion mit Zink in Essigsäure.

Wird eine Alkylierung einer Aminogruppe gewünscht, so kann nach üblichen Methoden beispielsweise mit Alkylhalogeniden alkyliert werden.

Die Einführung der Cyanogruppe kann mit Hilfe der Sandmeyer-Reaktion erfolgen; beispielsweise kann man die aus den Aminoverbindungen mit Nitriten intermediär gebildeten Diazoniumsalze mit Alkalicyaniden in Gegenwart von $\text{Cu}-\text{I}$ -cyanid umsetzen.

Die Einführung der Halogene Chlor, Brom oder Jod über die Aminogruppe kann beispielsweise auch nach Sandmeyer erfolgen, indem man die mit Nitriten intermediär gebildete Diazoniumsalze mit $\text{Cu}(\text{I})$ -chlorid oder $\text{Cu}(\text{I})$ -bromid in Gegenwart der entsprechenden Säure wie Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure umsetzt oder mit Kaliumjodid umsetzt.

Die Einführung einer NO_2 -Gruppe gelingt durch eine Reihe von bekannten Nitrierungsmethoden. Beispielsweise kann mit Nitroniumtetrafluoroborat in inerten -8-Lösungsmitteln wie halogenierten Kohlenwasserstoffen oder in Sulfolan oder Eisessig nitriert werden. Möglich ist auch die Einführung z. B. durch Nitriersäure in Wasser oder konz. Schwefelsäure als Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0°C und 30°C .

Amidoxime stellt man aus dem entsprechenden Nitril mit Hydroxylaminhydrochlorid z.Bsp. in Alkohol-Wasser-Mischungen als Lösungsmittel dar.

Das aktivierte Sulfonsäurederivat wie beispielsweise das Sulfonsäurechlorid wird in üblicher Weise mit nucleophilen N-Derivaten (wie $\text{H}_2\text{N}(\text{C}_1-4\text{-Alkyl})$ oder $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ oder $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{R}$) umgesetzt.

Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar.

Folgende Beispiele mögen die erfindungsgemäßen Strukturen und deren Herstellung zeigen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind jedoch nicht auf die erwähnten Beispiele beschränkt.

Neue Verbindungen wurden durch eine oder mehrere der folgenden Methoden charakterisiert: Schmelzpunkt, Massenspektroskopie, Infrarotspektroskopie, Nuklear-magnetische Resonanzspektroskopie (NMR). NMR Spektren wurden mit einem Bruker 300 MHz Gerät gemessen, die (deutierten) Lösemittel werden jeweils angegeben und wie folgt abgekürzt: CDCl_3 (Chloroform), DMSO (Dimethylsulfoxid). Verschiebungen sind in δ und ppm angegeben. Ferner bedeuten: THF (Tetrahydrofuran), DMF (N,N-Dimethylformamid), NMP (N-Methylpyrrolidon), EE (Ethylacetat). Alle Lösemittel sind p.A.Qualität, wenn nicht anders vermerkt. Alle Reaktionen werden unter Schutzgas ausgeführt, es sei denn es handelt sich um wäßrige Lösungen. Es bedeuten:

mult (Multipllett, mehrere Signale), s (Singulett), d (Dublett), dd (Doppeldublett usw.), tr (Triplett), H (Wasserstoffprotonen), J (Kopplungskonstante), ml (Milliliter), RT (Raumtemperatur). Schmelzpunkte werden in Grad Celsius angegeben und sind nicht korrigiert. Die Ausbeuten in Prozent beziehen sich auf das Edukt, nicht auf den Umsatz.

Nachfolgend wird die Darstellung einiger Vorstufen bzw. Zwischenprodukte exemplarisch beschrieben.

Beispiel 1

4-Brom-3-brommethylbenzonitril

1,96 g 4-Brom-3-methylbenzonitril werden in 15 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst, mit 1,2 Äquivalenten N-Bromsuccinimid und einer Spatelspitze AIBN (Azobisisobutyronitril) versetzt und unter Bestrahlung mit einer 500 W Lampe am Rückfluß gekocht. Nach erfolgter Umsetzung wird eingeeengt und auf einer 4 cm dicken Säule chromatographiert mit Hexan/EE im Gradienten. Die Ausbeute beträgt 35%.

Analog werden verschiedene Zwischenprodukte aus käuflichen Methylaromaten hergestellt.

Beispiel 2

4-Brom-(3-methylthiomethyl)benzonitril

1,37 g 4-Brom-3-brommethylbenzonitril in 8 ml NMP bei 5° lösen und dazu 0,42 g Natriumthiomethylat, gelöst in 5 ml NMP, bei 5° Innentemperatur langsam zutropfen. 2 h Stunden bei dieser Temperatur, dann 2 weitere Stunden bei RT rühren. Zwischen EE und Wasser verteilen, die organische Phase mit Sole waschen, trocknen mit Magnesiumsulfat und einrotieren. Säulenchromatografie mit Hexan/EE liefert 79% Produkt.

Auf gleiche Weise werden diverse Benzylthioether dargestellt.

Auf gleiche Weise werden ebenfalls Biphenyl-methylthioether hergestellt, zum Beispiel aus 2-Brom-5-phenylbenzylbromid wird 2-Brom-5-phenylbenzylthiomethylether.

Beispiel 3

Aus 2-Fluor-3-methylpyridin wird wie oben beschrieben in 58% Ausbeute 2-Fluor-(3-methylthiomethyl)pyridin hergestellt. Auf gleiche Weise werden diverse Pyridymethylthioether dargestellt.

Beispiel 4

2,5-bis-(Methylthiomethyl)-brombenzol

592 mg 4-(Brommethyl)-2-brom-benzylbromid werden in 4,81 ml NMP gelöst und langsam bei RT unter starkem Rühren mit 2,2 Äquivalenten, das sind 267 mg, Natriumthiomethylat versetzt. Nach 12 Stunden wird mit Wasser verdünnt, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es resultieren 370 mg, d. h. 77,1% eines leicht gefärbten Öls.

So werden verschiedene aromatische Thioether und Bis-thioether hergestellt.

Beispiel 5

2-Brombenzyl-ethylthioether

Aus 15 g ortho-Brombenzylbromid werden mit 9 g Natriumthioethylat, die portionsweise unter Wasserbadkühlung zum Edukt in 60 ml NMP gegeben wurden, nach 15 h rühren bei RT und giessen auf Wasser, Extraktion mit EE, Trocknung und Einengen 4,62 g Rohprodukt erhalten, das im NMR einheitlich ist. Die Ausbeute beträgt 45%.

Auf analoge Weise erhält man aus käuflichen oder in beschriebener Weise herstellbaren Vorstufen diverse substituierte Benzylethylthioether.

Beispiel 6

(2-Chlor-6-fluor-benzyl)-methylthioether

2,6 ml (20 mmol) 2-Chlor-6-fluor-benzylchlorid ergeben nach Zugabe von 1,2 Äquivalenten Natriumthiomethylat nach 1 Stunde bei RT in 20 ml getrocknetem NMP 2 neue Produkte. Die Mischung wird auf Wasser gegossen, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es resultieren 59% (2-Chlor-6-fluor-benzyl)-methylthioether und 9,8% (2-Chlor-6-methylthio-benzyl)-methylthioether.

Beispiel 7

Benzoessäuren als Vorstufen werden zweckmäßig verestert. So geben 24,94 g 3-Brom-4-methylbenzoessäure mit 19,35 g Kaliumcarbonat, 12,5 ml Iodmethan in 200 ml Aceton nach 3 Stunden Rückfluß, abkühlen, absaugen, einengen und Säulenchromatografie mit Hexan/BE 3-Brom-4-methylbenzoessäuremethylester in 96% Ausbeute.

Beispiel 8

S-(ortho-Brom-benzyl)-L-cysteinsäureethylester

2,5 g Brombenzylbromid werden mit 1 Äquivalent L-Cysteinsäureethylester Hydrochlorid und 2,2 Äquivalenten Kaliumcarbonat in 10 ml DMF gelöst. Nach 3 Stunden bei 80° wird abgesaugt, mit EE nachgewaschen, eingengt und mit Hexan/EE säulenchromatografiert. Man erhält 358 mg Produkt.

Beispiel 9

2-(2-Bromphenyl)ethanol

15 mmol 2-Bromphenylessigsäure in 15 ml THF werden zu 15 ml THF mit 2 Äquivalenten Lithiumaluminiumhydrid zugetropft. Es entsteht Wasserstoff. Nach Ende der Umsetzung wird mit verd. Schwefelsäure angesäuert, mit EE extrahiert, die organische Phase mit Schwefelsäure, dann mit Wasser, dann mit Sodälösung gewaschen. Man trocknet und rotiert ein. Die Ausbeute beträgt 81%.

In analoger Durchführung entstehen 2-(2-Chlorphenyl)propanol (Die Ausbeute beträgt 96%) und ähnliche Reduktionsprodukte.

Beispiel 10

3-(2-Chlorphenyl)propanol-tert-butyl dimethylsilylether

Bei 5° Innentemperatur 2,23 g 3-(2-Chlorphenyl)propanol in 15 ml NMP mit 3,54 g Imidazol und 2 Äquivalenten tert-Butyldimethylsilylchlorid versetzen und 1 Stunde rühren. Dann 12 Stunden bei RT weiterführen. Zwischen EE und Wasser ausschütteln, mit verd. Säure waschen, organische Phase mit Sole waschen, trocknen mit Magnesiumsulfat und einrotieren. Säulenchromatografie mit Hexan liefert 100% Ausbeute.

Andere Vorstufen werden analog verethert.

Nachfolgend einige ausgewählte Beispiele der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Beispiel 11

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-isobutylthioether

162 mg 2-(1-Imidazolyl)-fluorbenzol in 3 ml NMP werden mit 1,5 Äquivalenten 2-Methyl-1-mercaptopropan und 1,5 Äquivalenten 80%igem Natriumhydrid 4 Stunden bei 120° gerührt. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert mit EE, die organische Phase wird mit Sole gewaschen, man trocknet mit Magnesiumsulfat und engt ein. Säulenchromatografie mit Hexan/EE 1 : 1 liefert 76% Ausbeute. ¹H NMR (CDCl₃): 7,7(1H), 7,17 bis 7,5 (mult. 6H), 2,13 (d 2H), 1,8 (heptett 1H), 0,97 (d 6H).

Analog werden aus dem substituierten Fluorbenzol unter anderem hergestellt:

Beispiel 12

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-cyclohexylether. Die Ausbeute beträgt 93%. [¹H]-NMR (Aceton d₆): 7,81(1H), 7,05 bis 7,37 (mult. 6H), 4,44 (mult. 1H), 1,2 bis 2,0 (mult. 10H).

Beispiel 13

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-(3-methylbut-1-yl)ether, Ausbeute 73%, Öl.

Beispiel 14

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-tert-butylether, Ausbeute: 73%. [¹H]-NMR (CDCl₃): 7,82(1H), 7,15 bis 7,4 (mult. 6H), 1,11(s 9H).

Beispiel 15

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-cyclopentylether, Ausbeute: 49%. [¹H]-NMR (CDCl₃): 7,8(1H), 6,98 bis 7,33 (mult. 6H), 4,8 (mult. 1H), 1,5 bis 0,9 (mult. 8H).

Beispiel 16

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)ether. Die Ausbeute beträgt 10%. Schmelzpkt: Öl.

Beispiel 17

3-Chlor-2-(1-Imidazolyl)-pyridin

In NMP löst man 1,48 g 2,3 Dichlorpyridin und gibt dazu 0,68 g Imidazol sowie 1,66 g getrocknetes Kaliumcarbonat. Dann erwärmt man die Mischung für 6 Stunden auf 150°. Die Mischung wird auf Wasser gegossen, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es resultieren nach Säulenchromatografie mit EE 39% Produkt. [¹H]-NMR (CDCl₃): 7,2 bis 8,5 (mult. 6H).

Beispiel 18

2-Nitro-4-methyl-phenyl-1-(1-imidazol)

300 mg 3-Nitro-4-fluor-toluol werden in 2 ml NMP mit 132 mg Imidazol sowie 280 mg Kaliumcarbonat (gemörsert) auf 100° erwärmt. Nach erfolgter Umsetzung wird die Mischung auf Wasser gegossen, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es resultieren 98,2% Produkt. [¹H]-NMR (CDCl₃): 7,61 (1H), 7,21(1H), 7,05(1H), 7,80(d 1H), 7,52(dd J = 8/1,5 Hz, 1H), 7,33 (d J = 8 Hz 1H), 2,52(s 3H).

Beispiel 19

[3-Trifluormethyl-2-(1-imidazolyl)-phenylmethyl]-methylthioether

448 mg (2-Fluor-3-trifluormethyl-benzyl)methylthioether werden mit 1 Äquivalent Imidazol und 1 Äquivalent gepulvertem Kaliumcarbonat sowie 30 mg Kupferpulver 2 Stunden auf 200° erhitzt. Man verdünnt mit EE, saugt ab und engt die Mutterlauge ein. Nach Säulenchromatografie mit Hexan unter steigender Zugabe von EE erhält man 240 mg Produkt. Die Ausbeute beträgt 44%. [¹H]-NMR (CDCl₃): 7,7 (mult. 2H), 7,54(mult. 2H), 7,21(singu-

lett 1H), 7,05 (1H), 3,24(s 2H), 2,0(s 3H).

Unter den oben beschriebenen Bedingungen der Umsetzungen mit Imidazol erhält man aus Fluor-Chlor- oder Bromaromaten beanspruchte Verbindungen, von denen nachfolgend einige Beispiele genannt werden.

5 Beispiel 20

1-[5-Chlor-2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ethanol, Ausbeute: 25%, Öl.

Beispiel 21

10 2-Brom-3-fluor-phenyl-(1-imidazol), Ausbeute: 8%, Schmelzpkt: 52°.

Beispiel 22

15 2-Hydroxymethyl-3-fluor-phenyl-(1-imidazol), Ausbeute: 11%, 1H-NMR (DMSO d6): 7,96(1H), 7,5(1H), 7,1(1H), 7,25 bis 7,5 (zus. 3H), 4,3(s 2H).

Beispiel 23

20 [4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-3-chlorphenol, Ausbeute: 80%, 1H-NMR (CDCl3): 7,7(1H), 7,22(1H), 7,09(1H), 7,30(d 1H), 6,86(dd 1H), 7,01(d 1H).

Beispiel 24

25 1-[2-(1-Imidazolyl)-4-chlor-phenyl]-ethanol, Ausbeute: 22%, 1H-NMR (DMSO d6): 7,82(1H), 7,4(1H), 7,1(1H), 7,7 (mult. 3H), 4,5 (mult. 1H), 5,3 (s breit 1 H), 1,2(d 3H).

Beispiel 25

30 2-Cyano-5-fluor-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 28%, 1H-NMR (CDCl3): 7,9(1H), 7,85(1H), 7,38(1H), 7,22 (mult. 3H).

Beispiel 26

35 2-Cyano-5-(1-imidazolyl)-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 7%, 1H-NMR (CDCl3): 7,97(1H), 7,79(1H), 7,31(1H), 7,23(1H), 6,98(1H), 6,91(1H), 7,68(d 1H), 7,58(d 1H), 7,40(dd 1H).

Beispiel 27

40 2-Hydroxy-3-(1-imidazolyl)-4-methoxy-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 17%, Schmelzpkt 253°.

Beispiel 28

45 2-(1-Imidazolyl)-5-nitrophenol, Ausbeute: 12%, 1H-NMR (DMSO d6): 8,14(1H), 7,1(1H), 7,6(1H), 7,88(d 1H), 7,80(dd 1H), 7,69(d 1H).

Beispiel 29

50 2-(1-Imidazolyl)-6-methyl-phenyl-methylether Ausbeute: 99%, 1H-NMR (CDCl3): 7,2 (mult. 5H), 7,82(1H), 3,38(s 3H), 2,36(s 3H).

Beispiel 30

55 2-Methoxy-4-methoxy-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 51%, 1H-NMR (CDCl3): 6,5 bis 7,8(mult. 6H), 3,80(s 3H), 3,83(s 3H).

Beispiel 31

60 2-Methyl-4-methoxy-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 60%, Schmelzpkt: 47°.

Beispiel 32

65 2-Methoxy-5-methoxy-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 50%, 1H-NMR (DMSO d6): 7,0 bis 8,0 (mult. 6H), 3,78(s 3H), 3,80(s 3H).

Beispiel 33

2-Methoxy-4-nitro-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 7%, Schmelzpkt: 136°.

Beispiel 34

2-Methoxy-5-(imidazol-1-yl)-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 10%, Schmelzpkt: 116°.

Beispiel 35

5

2-Methoxy-5-tert. butyl-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 21%, Schmelzpkt: 79°.

Beispiel 36

10

2-Trichlormethyl-3-fluor-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 7%, Schmelzpkt: Öl.

Beispiel 37

2-Nitro-5-cyano-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 78%, Schmelzpkt: 161°, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,6(1H), 15
7,12(1H), 7,0(1H), 8,22(d 1H), 7,96(dd 1H), 7,59(1H).

Beispiel 38

2-Nitro-5-chlor-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 51%, ¹H-NMR (CDCl₃) 7,05(1H), 7,22(1H), 7,63(1H), 8,0 (d 20
1H), 7,5 (dd 1H), 7,49 (d 1H, J = 1.5Hz).

Beispiel 39

2-Nitro-4-methoxy-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 35%, Schmelzpkt: 98°. 25

Beispiel 40

2-Thiomethyl-5-nitro-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 37%, Schmelzpkt: 225°.

30

Beispiel 41

(2-[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]ethyl)-methylthioether, Ausbeute: 29%, Schmelzpkt: 79°.

Beispiel 42

35

6-Chlor-2-(1-imidazolyl)-acetophenon, Ausbeute: 11%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,74(1H), 7,13(1H), 6,1(1H), 7,2
(mult. 2H), 7,27 (1H), 1,55(s 3H).

Beispiel 43

40

(rac)-[2-(1-Imidazolyl)-phenylmethyl]-(1-phenyl-ethyl)-thioether, Ausbeute: 38%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,1 bis
7,62 (mult. 12H), 3,3 (mult. 2H), 3,89(Quartett 1H), 1,51(d 3H).

Beispiel 44

45

[2-(1-Imidazolyl)-phenylmethyl]-ethylthioether, Ausbeute: 82%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,72(1H), 7, 22(1H),
7,2(1H), 7,23 bis 7,5 (mult. 4H), 3,52(s 2H), 2,47(Quartett 2H), 1,2(tr3H).

Beispiel 45

50

[2-(1-Imidazolyl)-phenylmethyl]-isopropylthioether, Ausbeute: 58%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,72(1H), 7,2 bis 7,5
(mult. 6H), 3,53 (s 2H), 2,8 (mult. 1H), 1,2(1H), 1,22 je (d 3H).

Beispiel 46

55

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-methylthioether, Ausbeute: 65%, Schmelzpkt: 208°.

Beispiel 47

60

[2-(1-Imidazolyl)-phenylmethyl]-methylthioether, Ausbeute: 59%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,72(1H), 7,22 2H(1H),
7,38 (mult. 2H), 7,45 (mult. 2H), 3,50(s 2H), 2,01(s 3H).

Beispiel 48

65

2-Fluor-4-nitro-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 84%. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,95(1H), 7,36(1H), 7,29(1H),
7,63d(dd 1H), 8,2 (mult. 2H).

Beispiel 49

2-Fluor-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 59%, Öl.

5

Beispiel 50

3-chlor-4-methoxy-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 12%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,75(1H), 7,18(1H), 7,18(1H), 7,0 bis 7,42 (zus. 3H), 3,95(s 3H).

10

Beispiel 51

2-Nitro-4-chlor-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 53%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,62(1H), 7,07(1H), 7,23(1H), 8,02(d 1H), 7,75(dd 1H), 7,44(d 1H).

15

Beispiel 52

2-Nitro-4-(1-imidazolosulfonyl)-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute 65% Öl,

Beispiel 53

20

2-(1-Imidazolyl)-4-brombiphenyl, Ausbeute: 23%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,34 (mult. 5H), 7,08 (mult. 3H), 7,63(dd 1H), 7,56(d 1H), 6,8(1H)

Beispiel 54

25

[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-methylthioether, Ausbeute: 65%, Schmelzpkt: 93°.

Beispiel 55

30

[3-(1-Imidazolyl)-phenyl]-methylthioether, Ausbeute: 69%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,85 (1H), 7,1—7,4 (mult. 6H) 2,52 (s 3H).

Beispiel 56

35

3-chlor-4-nitro-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 17%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,29(1H), 7,35(1H), 7,95(1H), 8,47(dd 1H), 8,11d8(1H), 7,62(d 1H J = 1.5Hz).

Beispiel 57

40

2-Brom-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 29% Schmelzpkt: 55°.

Beispiel 58

45

3-Fluor-4cyano-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 16%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,95(1H), 7,78(1H), 7,3 (mult. 4H).

Beispiel 59

2-Fluor-4-(1-imidazolyl)-biphenyl, Ausbeute: 11%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,5 (mult. 6H), 7,27 (mult. 4H), 7,92(s 1H).

50

Beispiel 60

3-Methoxy-4-methoxy-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 44%. ¹H-NMR (DMSO d₆): 8,12(1H), 7,64 bis 7,1 (5H), 3,82(s 3H), 3,87(s 3H).

55

Beispiel 61

[3-(1-Imidazolyl)-benzyl]-methylthioether, Ausbeute: 54%. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,9(1H), 7,3 bis 7,5 (mult. 6H), 3,72(s 2H), 2,03(s 3H).

60

Beispiel 62

3,4-Methylenedioxyphenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 42% Schmelzpkt: 84°.

Beispiel 63

65

[[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-1-ethyl]-methylthioether, Ausbeute: 58%. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,1 bis 7,62 (mult. 12H), 3,3 (mult. 2H), 3,89(quartett 1H), 1,51(d 3H).

Beispiel 64

2-(1-Imidazolyl)-3-trifluormethyl-pyridin, Ausbeute: 18% ¹H-NMR (CDCl₃): 7,2 bis 8,8 (mult. 6H).
Beispielsweise werden bevorzugt aus den entsprechend substituierten Chloraromaten folgende Verbindungen auf die gleiche Art erhalten:

5

Beispiel 65

2-(1-Imidazolyl)-3-brompyridin. Ausbeute: 37%. Schmelzpkt: 87,8°.

10

Beispiel 66

[6-Methylthio-2-(1-imidazolyl)-phenylmethyl]-methylthioether, Ausbeute: 72%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,74(1H), 7,05 bis 7,33 (mult. 5H), 3,74(s 2H), 2,57(s 3H), 2,09(s 3H).

15

Beispiel 67

[4-Chlor-2-(1-imidazolyl)-phenylmethyl]-methylthioether, Ausbeute: 9,1% Öl.

Beispiel 68

20

[5-Phenyl-2-(1-imidazolyl)-phenylmethyl]-methylthioether, Ausbeute: 16%. Schmelzpkt: 123,8°.

Beispiel 69

25

[4-Methoxy-2-(1-imidazolyl)-phenylmethyl]-methylthioether, Ausbeute: 19%. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,71(1H), 7,38(1H), 7,20(s 2H), 6,96(dd 1H), 6,78(d 1H), 3,82(s 3H), 3,44(s 2H), 2,01(s 3H).

Beispiel 70

30

2,6 Dichlor-4-nitro-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 71%. Schmelzpkt: 173,6°.

Beispiel 71

3-[2-(1-Imidazolyl)-phen-1-yl]propyl-methylthioether, Ausbeute: 12%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,60(1H), 7,21(1H), 7,06(1H), 7,2 bis 7,47 (mult. 4H), 2,6 (mult. 2H), 2,4 (mult. 2H), 2,02(s 3H), 1,71 (mult. 2H).

35

Beispiel 72

[2-Chlor-4-(1-imidazolyl)-phenylmethyl]-methylthioether, Ausbeute: 5,1% Öl.
Beispielsweise werden bevorzugt aus den entsprechend substituierten Fluoraromaten folgende Verbindungen auf die gleiche Art erhalten:

40

Beispiel 73

5-Nitro-2-(1-imidazolyl)-benzaldehyd. Ausbeute: 39%. ¹H-NMR (CDCl₃): 9,93(s breit 1H), 8,91(1H), 8,59(dd 1H), 7,81(s 1H), 7,68(1H), 7,37(1H), 7,30(1H).

45

Beispiel 74

[4-Trifluormethyl-2-(1-imidazolyl)-phenylmethyl]-methylthioether, Ausbeute: 8%. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,20 bis 7,72 (mult. 6H), 3,51(s 2H), 2,03(s 3H).

50

Beispiel 75

5-Methyl-2-nitro-phenyl-1-(1-imidazol). Ausbeute: 99%. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,62(1H), 7,21(1H), 7,06(1H), 7,95 (d 8H₂, 1H), 7,40(dd 1H), 7,25(d 1H), 2,50(s 3H).

55

Beispiel 76

4-Methyl-2-nitro-phenyl-1-(1-imidazol). Ausbeute: 98,2% ¹H-NMR (CDCl₃): 7,61(1H), 7,21(1H), 7,05(1H), 7,80(d 1H), 7,52(dd 1H), 7,33 (d 8H), 2,52(s 3H).

60

Beispiel 77

[3-(Methylthiomethyl)-2-(1-Imidazolyl)-phenylmethyl]-methylthioether. Ausbeute: 7,5%. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,62(1H), 7,4 (mult. 3H), 7,25(1H), 7,07(1H), 3,30(s 4H), 2,01(s 6H).

65

Beispiel 78

[3-Trifluormethyl-2-(1-Imidazolyl)-phenylmethyl]-methylthioether. Ausbeute: 44%. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,7 (mult. 2H), 7,54m(1H), 7,21(singulett 1H), 7,05 (1H), 3,24(s 2H), 2,0(s 3H).

5

Beispiel 79

2-Cyano-6-trifluormethyl-phenyl-1-(1-imidazol). Ausbeute: 43%. ¹H-NMR (CDCl₃): 8,10(1H), 8,03(1H), 7,80(1H), 7,64(1H), 7,32(1H), 7,13 (1H).

10

Beispiel 80

[2-(1-Imidazolyl)-pyridin-3-methyl]-methylthioether, Ausbeute: 45%, ¹H-NMR (CDCl₃): 8,06(1H), 7,5(1H), 7,20(1H), 8,47m(1H), 7,87(mult. 1H), 7,35(mult. 1H), 3,63(s 2H), 2,09(s 3H).

15

Beispiel 81

5-Nitro-2-(1-imidazolyl)-phenylmethyl-methylthioether. Ausbeute: 20%, ¹H-NMR (DMSO d₆): 8,4(1H), 8,24(1H), 7,79(1H), 7,47(1H), 7,27(dd 2H).

20

Beispiel 82

2-(1-Imidazolyl)-3-trifluormethyl-phenol. Ausbeute 69%, Schmelzpunkt: Öl.

25

Beispiel 83

5-Fluor-2-nitro-phenyl-1-(1-imidazol), Schmelzpunkt 78—84°.

Auch werden bevorzugt aus den entsprechend substituierten Bromaromaten folgende Verbindungen auf die gleiche Art erhalten:

30

Beispiel 84

[4-(Methylthiomethyl)-2-(1-imidazolyl)-phenylmethyl]-methylthioether, Ausbeute: 48%. Schmelzpkt: Öl.

35

Beispiel 85

[5-(Methylthiomethyl)-2-(1-imidazolyl)-phenylmethyl]-methylthioether, Ausbeute: 38%. Schmelzpkt: Öl.

Beispiel 86

40

[5-Cyano-2-(1-imidazolyl)-phenylmethyl]-methylthioether. Ausbeute: 34%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,22 bis 7,82(mult. 6H), 3,53(s 2H), 2,09(s 3H).

Beispiel 87

45

2-E-[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-acrylsäureethylester. Ausbeute: 33%. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,1 bis 7,8 (mult. 8H), 6,39 (d 1H, J = 16 Hz), 4,22(quantett 2H), 1,29(tr 3H).

Beispiel 88

50

2-(1-Imidazolyl)-styrol. Ausbeute: 11%. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,7 bis 7,20 (mult. 6H), 7,10(s 1H), 6,44(dd 1H olef.), 5,75(d 1H), 5,32(d 1H).

Beispiel 89

55

[4,5-Dimethoxy-2-(1-imidazolyl)-phenylmethyl]-methylthioether. Ausbeute: 22%. Schmelzpkt: Öl.

Beispiel 90

60

6-Methyl-2-nitro-phenyl-1-(1-imidazol). Ausbeute 31%. Schmelzpunkt: Öl.

Beispiel 91

[5-Methoxy-2-(1-imidazolyl)-phenylmethyl]-methylthioether. Ausbeute: 61%. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,63(1H), 6,84 bis 7,70 (mult. 5H), 3,86(s 3H), 3,41(s 2H), 2,02(s 3H).

65

Beispiel 92

[5-Brom-2-(1-imidazolyl)-benzoesäuremethylester. Ausbeute: 61%. Schmelzpkt: 68°.

Beispiel 93

5

S-Ethyl-thiokohlensäure-O-[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ester

400 mg 2-(1-Imidazolyl)-phenol werden in 5 ml NMP gelöst, mit 1,1 Äquivalenten 80% Natriumhydrid (in Öl) versetzt und danach 30 Minuten bei 30° gerührt. Unter Kühlung werden 1,1 Äquivalente Chlorthioameisensäure-S-ethylester eingetragen und weitere 2 Stunden bei RT gerührt. Die Mischung wird auf Wasser gegossen, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es resultieren nach Säulenchromatografie 84% (520 mg) Produkt. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,68(1H), 7,18(1H), 7,10(1H), 7,3 bis 7,5(mult. 4H), 2,84(quartett 2H), 1,28(tr 3H).

15

Beispiel 94

Cyclobutancarbonsäure-[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ester

Zu 0,25 g 2-(1-Imidazolyl)-phenol werden in 3 ml DMF 1,1 Äquivalente 80% Natriumhydrid (in Öl) gegeben und die Mischung danach 30 Minuten bei 30° gerührt. 1 Äquivalent Cyclobutancarbonsäurechlorid wird langsam zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Mischung wird auf Wasser gegossen, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatografie mit EE/Ethanol 9 : 1 ergibt 46% Produkt. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,1 bis 7,65 (mult. 7H), 3,24 (pentett 1H), 1,8 bis 2,3 (mult. 6H).

25

Ganz analog erhält man die im Folgenden genannten Ester und Ether:

Beispiel 94a

1-[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-(2-methoxy-ethyl)ether, Ausbeute: 40%. ¹H-NMR (DMSO d₆): 7,1 bis 7,96(mult. 7H), 3,3(s 3H), 3,65(mult. 2H), 4,20(mult. 2H).

30

Beispiel 95

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-(3-methyl-but-2-enyl)ether, Ausbeute: 62%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,02 bis 7,8 (mult. 7H), 4,52(d 2H), 5,37 (mult. 1H), 1,68(s 3H), 1,75(s 3H).

35

Beispiel 96

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-(2-chlor-prop-2-enyl)ether, Ausbeute: 51%. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,92(1H), 7,4(1H), 7,05(1H), 7,1 bis 7,4 (mult. 4H), 4,8(s 2H), 5,5(1H), 5,65(1H).

40

Beispiel 97

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-(E-but-2-enyl)ether, Ausbeute: 40%. Schmelzpkt: Öl.

45

Beispiel 98

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-allylether, Ausbeute: 55%, Schmelzpkt: Öl.

50

Beispiel 99

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-(3-chlor-but-2-enyl)ether, Ausbeute: 73%.

Beispiel 100

55

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-[(cyclopropyl)methyl]ether, Ausbeute: 25% Schmelzpkt: Öl.

Beispiel 101

60

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-(2,2-dichlor-2,1,1-trifluoreth-1-yl)ether, Ausbeute: 52%. Schmelzpkt: Öl.

Beispiel 102

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-(2-neopentyl)ether, Ausbeute: 44%. ¹H-NMR (Aceton d₆): 7,8(1H), 7,33(1H), 7,05(1H), 7,2(mult. 3H), 3,75(s 2H), 0,95(s 9H).

65

Beispiel 103

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-(2-methylthioeth-1-yl)ether, Ausbeute: 42%. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,81(1H), 7,16(1H), 7,3(1H), 7,3(mult. 1H), 7,05(mult. 2H), 4,2(mult. 2H), 2,82(mult. 2H); 2,10(mult. 3H).

5

Beispiel 104

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-(2-brom-prop-2-enyl)ether, Ausbeute: 44% Schmelzpkt: Öl

10

Beispiel 105

[4-Chlor-2-(1-imidazolyl)-phenyl]-(2-chlor-prop-2-enyl)ether, Ausbeute: 47%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,8(1H), 7,2 bis 7,3(mult. 4H), 6,98(1H) 4,6(s 2H), 5,45(s 2H).

15

Beispiel 106

[3-Methyl-4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-(2-chlor-prop-2-enyl)ether, Ausbeute: 49%, Schmelzpkt: Öl

Beispiel 107

20

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-(2,2-spiro [2',2'-dichlorcyclopropyl]-prop-1-yl)ether, Ausbeute: 51%, Schmelzpkt: Öl

Beispiel 108

25

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-[(2,2-dichlor-3-methyl)cycloprop-1-yl]meth-1-yl)ether, Ausbeute: 34%, Öl

Beispiel 109

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-4-[1H]chinoliny)ether, Ausbeute: 17%, Öl

30

Beispiel 110

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-(1,1-dimethyl-1-acetoxyessigsäure)ester, Ausbeute: 69% Schmelzpkt: Öl

35

Beispiel 111

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-cyclohexancarbonsäureester, Ausbeute: 84%, Schmelzpkt: 68°.

Beispiel 112

40

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-n-hexancarbonsäureester, Ausbeute: 78%, ¹H-NMR (Aceton d₆): 7,7(1H), 7,07 bis 7,55 (mult. 6H), 0,9 bis 2,50 (mult. 13H).

Beispiel 113

45

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-n-heptadecancarbonsäureester, Ausbeute: 52%, Schmelzpkt: 101°.

Beispiel 114

50

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-perfluorpropancarbonsäureester, Ausbeute: 23%, ¹H-NMR (CDCl₃): 8,5(1H), 8(1H), 7,77(1H), 7,3 (mult. 4H).

Beispiel 115

55

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-N,N-dimethylcarbamidsäureester, Ausbeute: 27%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,73(1H), 7,09 bis 7,51(mult. 6H), 2,85(s 3H), 3,0(s 3H).

Beispiel 116

60

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-N-(2-chlorethyl)-N-methylcarbamid, Ausbeute: 55%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,64(1H), 7,1 bis 7,4(mult. 6H), 3,5(mult. 4H), 3,01(s 3H).

Beispiel 117

65

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-decansäureester, Ausbeute: 98%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,68(1H), 7,18(1H), 7,10(1H), 7,24 bis 7,44(mult. 4H), 2,42(dd 2H), 1,28 (mult. 14 H), 0,89(tr 3H).

Beispiel 118

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-cyclopropan-carbonsäureester, Ausbeute: 44%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,68(1H), 7,18(1H), 7,10(1H), 7,28 bis 7,48(mult. 4H), 1,7(mult. 1H), 1,0(mult. 4H).

5

Beispiel 119

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-isobuttersäureester, Ausbeute: 97%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,68(1H), 7,18(1H), 7,10(1H), 7,20 bis 7,50(mult. 4H), 2,67(heptett 1H), 1,11(d 6H).

10

Beispiel 120

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-3-methylbuttersäureester, Ausbeute: 72%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,68(1H), 7,18(1H), 7,10(1H), 7,24 bis 7,44(mult. 4H), 2,31(d 2H), 2,07 (heptett 1H), 0,91 (d 6H).

15

Beispiel 121

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-omega-Chlor-pentansäureester, Ausbeute: 97%, Schmelzpkt: 218,6°.

Beispiel 122

20

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-3-phenylpropionsäureester, Ausbeute: 96%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,05 bis 7,69(mult 6 H), 2,95(mult. 2H), 2,7(mult. 2H).

Beispiel 123

25

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-(tert. butylelessigsäure)ester, Ausbeute: 80%, Schmelzpkt: 111°.

Beispiel 124

30

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-(trans-phenylcyclopropan-carbonsäure)ester, Ausbeute: 70%, Schmelzpkt: Öl.

Beispiel 125

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-[(1-methylthio)essigsäure]ester, Ausbeute: 17%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,72(1H), 7,2(1H), 7,14(1H), 7,22 bis 7,52(mult. 4H), 3,3(s 2H), 2,1(s 3H).

35

Beispiel 126

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-oxalsäurehalbester, Ausbeute: 42%, Schmelzpkt: Öl.

40

Beispiel 127

[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-acetonitril

45

500 mg (3,086 mmol) 2-[2-(1-Imidazolyl)-phenol werden in 15 ml wasserfreiem DMF gelöst und mit 185,2 mg (26,172 mmol) einer 80%igen NaH-Suspension versetzt. Nach 11/2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden 404,7 mg (3,373 mmol) Bromacetonitril zugegeben und der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird auf 100 ml H₂O gegeben und 3 x mit je 70 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden zweimal mit je 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das organische Lösemittel abrotiert. Nach Chromatographie des Rohproduktes an SiO₂ (EE/Hexan → EE als Laufmittel) werden 365,4 mg (58,8%) des gewünschten Produktes erhalten.

50

Beispiel 128

55

4-[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-buttersäurenitril

500 mg (3,086 mmol) 2-(1-Imidazolyl)-phenol werden analog Beispiel 127 mit 499,2 mg (3,373 mmol) 4-Brombuttersäurenitril umgesetzt. Nach der oben beschriebenen Aufarbeitung und Chromatographie werden 445 mg (62,7%) Produkt erhalten.

60

Beispiel 129

5-[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-pentansäurenitril

65

500 mg (3,086 mmol) 2-(1-Imidazolyl)-phenol werden wie im Beispiel 127 beschrieben mit 546,4 mg (3,373 mmol) 5-Brompentansäurenitril umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Chromatographie erhält man 752,9 mg (99,9%) Produkt.

Beispiel 130

6-[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-hexansäurenitril

5 500 mg (3,086 mmol) 2-(1-Imidazolyl)-phenol werden wie üblich mit 593,6 mg (3,373 mmol) 6-Bromhexansäurenitril umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Chromatographie erhält man 750,8 mg (94,2%) Produkt.

Beispiel 131

7-[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-heptansäurenitril

10 500 mg (3,086 mmol) 2-(1-Imidazolyl)-phenol werden wie üblich mit 640,9 g (3,373 mmol) 7-Bromheptansäurenitril umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Chromatographie erhält man 810 mg (96,4%) Produkt.

Beispiel 132

6-[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-2,2-dimethylhexansäurenitril

20 100 mg (0,617 mmol) 2-(1-Imidazolyl)-phenol werden wie üblich mit 138,5 mg (0,679 mmol) 2,2-Dimethyl-6-bromhexansäurenitril umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Chromatographie erhält man 103 mg (58,2%) Produkt.

Beispiel 133

2-[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-essigsäure-tert.-butylester

25 100 mg (0,617 mmol) 2-(1-Imidazolyl)-phenol werden in Analogie zu Beispiel 127 mit NaH und Bromessigsäure-tert.-butylester in DMF umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Chromatographie werden 84,9 mg (49,6%) Produkt erhalten.

Beispiel 134

4-[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-buttersäureethylester

35 2 g (12,344 mmol) 2-(1-Imidazolyl)-phenol werden in Analogie zu Beispiel 127 mit NaH und 4-Brombuttersäureethylester in DMF umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Chromatographie werden 1,23 g (36%) Produkt erhalten.

Beispiel 135

5-[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-pentansäuremethylester

40 2 g (12,344 mmol) 2-(1-Imidazolyl)-phenol werden in Analogie zu Beispiel 127 mit NaH und 5-Brompentansäuremethylester in DMF umgesetzt. Nach dem üblichen Aufarbeiten werden 2,7 g (75,1%) Produkt isoliert.

Beispiel 136

6-[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-hexansäureethylester

50 2 g (12,344 mmol) 2-(1-Imidazolyl)-phenol werden wie schon beschrieben (Beispiel 127) mit 6-Bromhexansäureethylester und NaH in DMF umgesetzt. Das Produkt wird in 59,2% Ausbeute (2,32 g) isoliert.

Beispiel 137

7-[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-heptansäureethylester

55 1 g (6,172 mmol) 2-(1-Imidazolyl)-phenol werden gemäß Beispiel 127 mit 7-Bromheptansäureethylester und NaH in DMF umgesetzt. Die Ausbeute beträgt nach dem Aufarbeiten 0,416 g (31,3%).

Beispiel 138

2-[4-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-essigsäuremethylester

65 In 50 ml DMSO werden 4g 4-(Imidazol-1-yl)phenol, 4,8 ml Bromessigsäuremethylester und 6,5 g Cäsiumcarbonat gegeben. Die Reaktionsmischung wird nach 1 Tag Rühren in Wasser gegeben und mit Methylchlorid extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Nach Umkristallisation aus Petrolether erhält man die Titelverbindung mit dem Schmelzpunkt 116–117°C.

Beispiel 139

3-[4-(1-Imidazolyl)-3-(methylthiomethyl)-phenoxy]-buttersäurenitril

Zu 0,15 g 4-(1-Imidazolyl)-3-(methylthiomethyl)-phenol werden in 3,5 ml DMF 2 Äquivalente 80% Natriumhydrid (in Öl) gefügt und nach kurzem Rühren bei RT 1,08 Äquivalente 4-Brombutyronitril langsam zugegeben. Über Nacht wird bei RT gerührt. Die Mischung wird auf Wasser gegossen, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatografie mit EE ergibt 81% Produkt. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,62(1H), 6,82 bis 7,2(mult. 5H), 4,14(tr 2H), (1H), 2,62(tr 2H), 3,41(s 2H), 2,2m2(1H), 2,05(s 3H).

Analog werden erhalten:

Beispiel 140

1-[4-(1-Imidazolyl)-3-(methylthiomethyl)-phenyl]-prop-2-in-ether, Ausbeute: 85%, Schmelzpkt: Öl.

Beispiel 141

1-[4-(1-Imidazolyl)-3-(methylthiomethyl)-phenyl]-2-chlorprop-2-enether, Ausbeute: 56% sowie 32% von Produkt des Beispiels 140, Schmelzpkt: Öl.

Beispiel 142

[4-(1-Imidazolyl)-3-(methylthiomethyl)-phenyl]-benzylether, Ausbeute: 81,6%, Schmelzpkt: Öl.

Beispiel 143

1-[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-(3-methylthio)propylether

In 10 ml THF werden nacheinander 240 mg 2-(1-Imidazolyl)-phenol, 1 Äquivalent 3-Methylthioprop-1-ol und 1 Äquivalent Triphenylphosphin gelöst. Bei 4° Innentemperatur werden 0,23 ml Azodicarbonsäurediethylester langsam zugetropft. Nach einigen Stunden bei RT wird aufgearbeitet. Das Gemisch wird eingeeengt und auf einer Säule mit Kieselgel chromatographiert. Laufmittel: Hexan/EE. Die Ausbeute beträgt 60%. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,79(1H), 7,4 bis 7,0(mult. 6H), 4,12m2(1H), 2,57(mult. 2H), 2,02(mult. 2H), 2,07(s 3H).

Auf gleiche Weise erhält man:

Beispiel 144

[2-(1-Imidazolyl)-phenylmethyl]-(ortho-methylthio)phenoether, Ausbeute: 72%, Schmelzpkt: 83°.

Beispiel 145

L-[2-(1-Imidazolyl)-benzylalkohol]-(S-methylcysteinsäure)ester, Ausbeute: 41%, Schmelzpkt: 78°.

Beispiel 146

[2-(1-Imidazolyl)-benzylalkohol]-(2-S-methylthioessigsäure)ester, Ausbeute: 75%. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,7(1H), 7,2(mult. 7H), 5,0(s 2H), 3,2(s 2H), 2,18(s 3H).

Beispiel 147

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-[(2,2dimethyl-1,3dioxolan)-4-methyl]ether, Ausbeute: 62%, Schmelzpkt: Öl.

Beispiel 148

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-(3-thiacyclohex-1-yl)ether, Ausbeute: 75%, Schmelzpkt: Öl.

Beispiel 149

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-(2-thiophenyl)methylether, Ausbeute: 17%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,81(1H), 6,95 bis 7,4(mult. 9H), 5,25(s 2H).

Beispiel 150

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-but-1-in-3-yl ether, Ausbeute: 26%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,81(1H), 7,07 bis 7,4(mult. 6H), 4,82(mult. 1H), 2,48(mult. 1H), 1,60(d 3H).

Beispiel 151

1-[2-(1-Imidazolyl)-phenoxyethyl]-(2-chlorethyl)-ether, Ausbeute: 19%, ¹H-NMR (Aceton d₆): 7,92(1H), 7,05 bis 7,7(mult. 6H), 4,41(dd 2H), 3,95(dd 2H).

5

Beispiel 152

[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy-2-eth-1-yl]-(2-hydroxyethyl)-thioether, Ausbeute: 33%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,87(1H), 7,40 bis 7,00(mult. 6H), 4,21, 3,69, 2,88, 2,61 jeweils (tr 2H).

10

Beispiel 153

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-(1,3-bis-methylthioprop-2-yl)ether, Ausbeute: 44%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,8(mult. 1H), 7,0 bis 7,4(mult. 6H), 4,25(mult. 1H), 2,8(mult. 1H), 2,1(mult. 1H).

15

Beispiel 154

[4-(1-Imidazolyl)-3-methylthiomethyl-phenyl]-(2-methylthioeth-1-yl)ether, Ausbeute: 45%, Schmelzpkt.: Öl

20

Beispiel 155

[2-(1-Imidazolyl)-phenylmethyl]-(2-thiomethylethyl)ether, Ausbeute: 33%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,72(1H), 7,20(mult. 2H), 7,3(1H), 7,6(mult. 4H), 4,30(s 2H), 3,62(tr 2H), 2,70(tr 2H), 2,12(s 3H).

25

Beispiel 156

2-Chlor-4-methoxy-phenyl-1-(1-imidazol)

378 mg 2-Amino-4-methoxy-phenyl-1-(1-imidazol) werden mit 5 ml halbkonzentrierter Salzsäure bei ca. 50° gelöst, bei Eisbadtemperatur wird portionsweise Natriumnitritlösung hinzugegeben, 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Die Diazoniumsalzlösung wird zu 440 mg Kupfer-I-chlorid, die in 4 mol konz. Salzsäure gelöst sind, portionsweise zugegeben. Man gießt nach einigen Stunden auf Sodalösung, extrahiert mit EE, saugt über Celite ab und trocknet mit Magnesiumsulfat. Einengen und Säulenchromatografie liefern 61% der genannten Verbindung. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,05 bis 7,61(mult. 5 H), 6,87(1H), 3,83(s 3H).

35

Beispiel 157

4-Brom-2-fluor-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 32%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,85(1H), 7,47(1H), 7,4(1H), 7,27(mult. 3H).

40

Beispiel 158

3,4-Dichlor-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 59%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,85(mult. 1H), 7,25(mult. 3H), 7,55(mult. 2H).

45

Beispiel 159

2,5-Dichlor-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 33%, Schmelzpkt.: 100°.

50

Beispiel 160

2,4-Dichlor-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 42%, ¹H-NMR (DMSO d₆): 7,82(mult. 2H), 7,55(mult. 2H), 7,41(1H), 7,11(1H).

55

Beispiel 161

4-Chlor-2-fluor-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 64%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,795(s 1H), 7,3(mult. 5H).

60

Beispiel 162

2-(1-Imidazolyl)-3-methylthiopyridin,

180 mg (1 mmol) 2-(1-Imidazolyl)-3-chlorpyridin werden in 2 ml NMP mit 1,5 Äquivalenten Natriumthiomethanolat 4 Stunden auf 110° erhitzt. Die Mischung wird auf Wasser gegossen, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedunstet. Es resultieren nach Säulenchromatografie mit EE 190 mg Titelverbindung. Ausbeute: 99%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,19 bis 8,3(mult. 6H), 2,42(s 3H).

65

Beispiel 163

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ethylthioether

In 3 ml NMP gibt man zu 223 mg 2-Brom-phenyl-1-(1-imidazol) insgesamt 3 Äquivalente Natriumthioethylat 5
in NMP sukzessive zu. Nach 8 Stunden bei 1200 zeigt Dünnschichtchromatographie viel Produkt. Aufarbeitung
wie in Beispiel 162 liefert eine Ausbeute von 51%. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,64(1H), 7,22(1H), 7,13(1H), 7,22(mult. 2H),
7,4 (mult. 2H), 2,8(quartett 2H), 1,23(tr 3H).

Beispiel 164

10

3-[3-(1-Imidazolyl)-phenyl]-prop-1-yl-methylthioether

3-[3-(1-Imidazolyl)-phenyl]-prop-1-yl-bromid (300 mg) werden in 3 ml NMP gelöst. Nach Zugabe von 1,1 15
Äquivalenten Natriumthiomethanolat rührt man 24 Stunden bei RT. Die Mischung wird auf Wasser gegossen,
mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es resultieren
nach Chromatographie (EE/Hex 2 : 3) 27% Produkt. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,83(1H), 7,4 bis 7,2(mult. 6H), 2,8(1H),
2,54(1H), 1,95 je (mult. 2H), 2,12(s 3H).

Man synthetisiert analog:

20

Beispiel 165

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-iso-propylthioether mit Thioisopropylat, Ausbeute: 79%, ¹H-NMR (CDCl₃):
7,67(1H), 7,19(1H), 7,15(1H), 7,3 bis 7,5(mult. 4H), 3,12(heptett 1H), 1,2(d 6H). 25

Beispiel 166

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-tert.butylthioether mit tert. Butylmercaptan, Ausbeute: 69%, ¹H-NMR (CDCl₃):
7,77(1H), 7,75(1H), 7,14 bis 7,5(mult. 5H), 1,07(s 9H). 30

Beispiel 167

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-(3-furanylmeth-1-yl)-thioether mit Furfurylmercaptan, Ausbeute: 27%. 35

Beispiel 168

2,3-Bismethylthio-phenyl-1-(1-imidazol) mit Thiomethylat, Ausbeute: 45%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,7(1H),
7,2(mult. 3H), 7,4(dd 1H), 7,08(d 1H), 2,50(s 3H), 2,09(s 3H). 40

Beispiel 169

[5-Nitro-2-(1-imidazolyl)-phenyl]-methylthioether mit Thiomethylat, Ausbeute: 18%, ¹H-NMR (CDCl₃):
7,7(1H), 7,28(1H), 7,18(1H), 8,1(mult. 2H), 7,4(1H), 2,53(s 3H). 45

Beispiel 170

[5-Chlor-2-(1-imidazolyl)-phenyl]-methylthioether mit Thiomethylat, Ausbeute: 50%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,1
bis 7,62(mult. 6H), 2,40(s 3H). 50

Beispiel 171

[5-Nitro-2-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethylthioether mit Thioethylat, Ausbeute: 25%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,7(1H),
7,25(1H), 7,18(1H), 8,21(1H), 8,09(1H), 7,4(1H), 2,99(quartett 2H), 1,34(tr 3H). 55

Beispiel 172

[5-Chlor-2-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethylthioether mit Thioethylat, Ausbeute: 82%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,62(1H),
7,09(1H), 7,20(1H), 7,15 bis 7,33(mult. 3H), 2,83(quartett 2H), 1,28(tr 3H). 60

Beispiel 173

(1-[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-eth-1-yl)methylthioether mit Thiomethylat, Ausbeute: 34%, ¹H-NMR (CDCl₃):
7,1 bis 7,7(mult. 7H), 3,62(quartett 1H), 1,52(d 3H). 65

Beispiel 174

(1-[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-eth-1-yl)-ethylthioether mit Thioethylat, Ausbeute: 28%, Schmelzpkt.: Öl

Beispiel 175

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-(1-phenyleth-1-yl)thioether mit 1-Phenylethanthiol, Ausbeute: 75%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,05 bis 7,55(mult. 12H), 4,05(1H), 1,50(d 3H).

5

Beispiel 176

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-but-2-ylthioether mit 1-Methylpropylmercaptan, Ausbeute: 74%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,66(1H), 7,20(1H), 7,15(1H), 7,54(dd 1H), 7,3(mult. 3H), 2,9(mult. 1H), 1,50(m 2H), 1,15(m 3H), 0,9(tr 3H).

10

Beispiel 177

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-(2-phenyleth-1-yl)thioether mit 2-Phenylethanthiol, Ausbeute: 60%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,69(1H), 7,1 bis 7,5(mult. 11H), 3,0(mult. 2H), 2,83(mult. 2H).

15

Beispiel 178

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-cyclohexylthioether mit Cyclohexylmercaptan, Ausbeute: 80%, Schmelzpkt: Öl:

20

Beispiel 179

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-decylthioether mit Decylmercaptan, Ausbeute: 58%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,65(1H), 7,13 bis 7,45(mult. 6H), 2,75(mult. 2H), 0,9 bis 1,6(mult. 19H).

25

Beispiel 180

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-(2-N,N-dimethylaminoeth-1-yl)thioether mit N,N-Dimethylaminoethanthiol, Ausbeute: 40%, Schmelzpkt: Öl.

30

Beispiel 181

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-benzylthioether mit Thiomethylbenzol, Ausbeute: 75%, Schmelzpkt: 87°.

Beispiel 182

35

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-(2-thiophenyl)thioether mit 2-Mercaptothiophen, Ausbeute: 28%, Schmelzpkt: Öl

Beispiel 183

2-[2-(1-Imidazolyl)-benzylthio]-N-methylacetamid mit Methylmercaptoacetamid, Ausbeute: 44%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,68(1H), 7,22(1H), 7,17(1H), 7,25 bis 7,5(mult. 4H), 3,53(s 2H), 3,14(s 2H), 2,77(d 3H).

40

Beispiel 184

[2-(1-Imidazolyl)-phenylmethyl]-[1N-methyl-imidazol-2-yl]thioether mit 2-Mercapto-1-methylimidazol, Ausbeute: 14%, Schmelzpkt: 226°.

45

Beispiel 185

3-[2-(1-Imidazolyl)-benzylthio]-propionsäuremethylester mit Mercaptopropionsäuremethylester, Ausbeute: 49%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,7(1H), 7,2 bis 7,5(mult. 6H), 3,55(s 2H), 3,7(s 3H), 2,7(dd 2H), 2,5(dd 2H).

50

Beispiel 186

2-[2-(1-Imidazolyl)-benzylthio]-3,4,5,6-tetrahydropyrimidin Hydrobromid mit 2-Mercaptotetrahydropyrimidin 1,3, Ausbeute: 35%, Schmelzpkt: 269°.

55

Beispiel 187

[3-(1-Imidazolyl)-4-phenyl-phenyl]methylthioether mit Natriumthiomethylat Ausbeute: 81%, Schmelzpkt: Öl

60

Beispiel 188

[3-(1-Imidazolyl)-4-phenyl-phenyl]methylthioether mit Natriumthioethylat, Ausbeute: 77%, Schmelzpkt: Öl

65

Beispiel 189

2-[2-(1-Imidazolyl)-benzylmercapto]-essigsäureethylester mit Ethyl-2-mercaptoacetat, Ausbeute: 62%,

¹H-NMR (CDCl₃): 7,7(1H), 7,2 bis 7,55(mult. 6H), 4,15(quartett 2H), 3,69(s 2H), (1H), 3,12(s 2H), 1,28(tr 3H).

Beispiel 190

[2-(1-Imidazolyl)-benzyl]-benzylthioether mit Benzylmercaptan, Ausbeute: 71%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,68(1H), 7,1 bis 7,45(mult. 12H), 3,68(s 2H), 3,42(s 2H). 5

Beispiel 191

S-[2-(1-Imidazolyl)-benzyl]isothioharnstoff Hydrobromid

10

318 mg 2-(1-Imidazolyl)-benzylbromid Hydrobromid werden mit 153 mg Thioharnstoff in 5 ml Ethanol 5 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach abkühlen, absaugen und waschen der Kristalle erhält man 250 mg S-[2-(1-Imidazolyl)-benzyl]isothioharnstoff Hydrobromid. Schmelzpkt: 247°. In gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung löst sich das Rohprodukt, nach kurzer Zeit fällt die freie Base S-[2-(1-Imidazolyl)-benzyl]isothioharnstoff wieder aus. Man saugt ab und wäscht mit Wasser. 15

Einige Beispiele illustrieren das Verfahren:

Beispiel 192

20

S-[2-(2-(1-Imidazolyl))-phenyleth-1-yl]isothioharnstoff Hydrobromid. Ausbeute: 97%, Schmelzpkt: 229°.

Beispiel 193

S-[3-(2-(1-Imidazolyl))-phenylpropyl]isothioharnstoff Hydrobromid. Ausbeute: 69%, ¹H-NMR (DMSO d₆): 9,45(1H), 9,0(1H), 8,02(1H), 7,92(1H), 7,4 bis 7,7(mult. 4H), 3,13m2(1H), 2,6(mult. 2H), 1,8(mult. 2H). 25

Beispiel 194

N-Phenyl-S-[2-(1-Imidazolyl)-benzyl]isothioharnstoff Hydrobromid. Ausbeute: 60%, Schmelzpkt: 217°. 30

Beispiel 195

S-[1-(2-(1-Imidazolyl))-phenyleth-1-yl]isothioharnstoff Hydrobromid. Ausbeute: 81%, Schmelzpkt: 164°. 35

Beispiel 196

N,N-Dimethyl-S-[2-(1-Imidazolyl)-benzyl]isothioharnstoff Hydrobromid. Ausbeute: 87%, Schmelzpkt: 183°. 40

Beispiel 197

40

[2-(1-Imidazolyl)-benzyl]-propargylthioether

Eine Lösung von S-[2-(1-Imidazolyl)-benzyl]isothioharnstoff Hydrobromid (Bsp. 191) wird in einer Lösung von 1,5 g Kaliumhydroxid Plättchen und 3 g Wasser gekocht. Man gibt zu 2 ml der Reaktionslösung vorsichtig Dichlormethan, so daß sich 2 Phasen bilden. Dazu gibt man 80 mg Propargylbromid sowie 10 mg Triethylbenzylammoniumbromid und rührt 3 Stunden bei RT. Es wird mit Wasser verdünnt, mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit Sole gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Säulenchromatografie mit Hexan/EE im Verhältnis 1 : 1 liefert 50% Produkt. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,71(1H), 7,21(1H), 7,20(1H), 7,24 bis 7,55(mult. 4H), 3,71(s 2H), 3,17(d 2H), 2,27(mult. 1H). 45

In gleicher Weise erhält man:

Beispiel 198

55

[2-(1-Imidazolyl)-benzyl]-(2-brom-prop-2-enyl)thioether, Ausbeute: 68%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,71(1H), 7,2 bis 7,54(mult. 6H), 5,23m1(1H), 5,03(mult. 1H), 3,56(s 2H), 3,39(s 2H).

Beispiel 199

60

S-[2-(1-Imidazolyl)-benzyl]-thiokohlensäure-O-ethylester, Ausbeute: 45%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,63(1H), 7,1(1H), 7,2(1H), 7,2 bis 7,6(mult. 4H), 3,9(s 2H), 4,29(quartett 2H), (1H), 1,29(tr 3H).

Beispiel 199a

65

(2-(1-Imidazolyl)-benzylthio)-aceton, Ausbeute: 55%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,7(1H), 7,2 bis 7,5(mult.), 3,51(s 2H), 3,16(s 2H), 2,22(s 3H).

Beispiel 199b

S-[2-(1-Imidazolyl)-benzyl]-N,N-dimethyl-thio-carbamate, Ausbeute: 69%, Schmelzpkt: 60°.

Beispiel 200

[2-(1-Imidazolyl)-benzyl]-(1-propen-2-yl)thioether, Ausbeute: 58%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,71(1H), 7,21(1H), 7,20(1H), 7,22 bis 7,52(mult. 4H), 5,7(mult. 1H), 5,1(mult. 2H), 3,49(s 2H), (1H), 3,09(d 2H).

Beispiel 201

2-(1-Imidazolyl)-benzylbromid Hydrobromid

261 gr 2-(1-Imidazolyl)-benzylalkohol werden 4 Stunden bei 140° in 47%iger HBr erhitzt. Man eingt ein und trocknet das Rohprodukt sorgfältig. Die Ausbeute beträgt 98%. ¹H-NMR (DMSO d₆): 9,51(1H), 8,10(1H), 7,98(1H), 7,79(1H), 7,6 bis 7,7(mult. 3H), 4,68(s 2H).

Aus Methoxyaromaten werden nach diesem Beispiel unter entsprechenden Bedingungen Phenole erhalten, zum Beispiel:

Beispiel 202

2-Hydroxy-3-methyl-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 88%, Schmelzpkt: Öl.

Beispiel 203

2-Hydroxy-3-(imidazol-1-yl)-4-hydroxy-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 77%, Schmelzpkt: > 300°.

Beispiel 204

2-Hydroxy-5-tert. butyl-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 90%, Schmelzpkt: 198°.

Beispiel 205

2-Hydroxy-4-(imidazol-1-yl)-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 70%, Schmelzpkt: > 300°.

Beispiel 206

2-Methyl-4-hydroxy-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 85%, ¹H-NMR (DMSO d₆): 9,52 (1H), 6,7 bis 7,7(mult. 6H), 2,02(s 3H). ethyl-1-bromid Hydrobromid, Ausbeute: 100%, ¹H-NMR (CDCl₃): 9,55(1H), 7,5 bis 8,1(mult. 6H), 5,19(quartett 1H), 2,01(d 3H).

Beispiel 207

2-Nitro-4-hydroxy-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 54%, Schmelzpkt: 228—230°.

Beispiel 208

2-Hydroxy-5-hydroxy-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 65%, ¹H-NMR (DMSO d₆): 7,9(1H), 7,03(1H), 7,4(1H), 9,2(1H), 9,33(1H), 6,65 bis 6,9(mult. 3H).

Beispiel 209

2-[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ethylbromid Hydrobromid, Ausbeute 100%, ¹H-NMR (DMSO d₆): 9,5(1H), 8,1(1H), 7,95(1H), 7,5(1H), 7,7(mult. 4H), 3,70(tr 2H), 3,02(tr 2H).

Beispiel 210

2,4-Dihydroxy-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 65%, Schmelzpkt: 195°.

Beispiel 211

3-[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-propyl-1-bromid Hydrobromid, Ausbeute: 99%, ¹H-NMR (DMSO d₆): 9,5(1H), 8,1(1H), 7,95(1H), 7,7 bis 7,4(mult. 4H), 3,49m2(1H), 2,64(mult. 2H), 1,99(mult. 2H).

Beispiel 212

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-methylthioether Hydrobromid

95 mg [2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-methylthioether werden in 2 ml 47%iger HBr gerührt und eingeeengt. Man trocknet am Kugelrohr. Man erhält das Hydrobromid in quantitativer Ausbeute. Schmelzpkt: 176°.

Beispiel 213

5

2-Hydroxy phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute 96%.

Beispiel 214

3-Chlor-4-hydroxy-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 87%, Schmelzpkt: 216°.

10

Beispiel 215

3,4-dihydroxy-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 88%, ¹H-NMR (DMSO d₆): 8,0(1H), 7,5(1H), 7,1(1H), 9,2(s breit 2H), 6,92(1H), 6,8(mult. 2H).

15

Beispiel 216

4-Nitro-2-(1-Imidazolyl)-benzylbromid Hydrobromid, Ausbeute: 90%, ¹H-NMR (DMSO d₆): 9,63(1H), 8,71(1H), 7,95 bis 8,5(mult. 4H)(1H), 4,81(s 2H).

20

Beispiel 217

3-[3-(1-Imidazolyl)-phenyl]-propyl-1-bromid Hydrobromid, Ausbeute: 92,6% Schmelzpkt: Öl

25

Beispiel 218

2-Amino-4-cyano-phenyl-1-(1-imidazol)

In einer Mischung von 2 ml THF und 3 ml Ethanol werden 214 mg 2-Nitro-4-cyano-phenyl-1-(1-imidazol) mit 110 mg Ammoniumchlorid in 1 ml Wasser versetzt. Nach Zugabe von 630 mg Zinkpulver wird 3 Stunden bei RT gerührt. Man verdünnt mit EE, saugt ab über Celite, wäscht das Filtrat 1 mal mit Ammoniumchloridlösung und mit Sole bis zur Neutralität. Trocknen und einengen ergeben 93% Produkt. Schmelzpkt: 214°.

30

Analog werden hergestellt:

Beispiel 219

2-Amino-5-chlor-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 95%, Schmelzpkt: 136°.

Beispiel 220

40

2-Amino-4-amino-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 54%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,6(1H), 7,20(1H), 7,05(1H), 6,9(mult. 1H), 6,1(mult. 2H).

Beispiel 221

45

4-Amino-2-hydroxy-phenyl-1-(1-imidazol) Ausbeute: 69%, Schmelzpkt: 232°.

Beispiel 222

50

4-Amino-[2-(1-Imidazolyl)-thiophenol]-methylether, Ausbeute: 100%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,7(1H), 7,15(1H), 7,16(1H), 6,6(1H), 6,72(1H), 7,30(1H), 2,20(s 3H).

Beispiel 223

55

4-Amino-2-fluor-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 95%, Schmelzpkt: 69–72°.

Beispiel 224

2-Amino-4-chlor-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 100%, Schmelzpkt: 144°.

60

Beispiel 225

4-Amino-3-chlor-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 100%, Schmelzpkt: 114°.

65

Beispiel 226

2-Amino-4-methoxy-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 100%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,8(1H), 7,30(1H), 7,1(1H),

6,99(dd 1H), 6,33(singulett 1H), 6,31(mult. 1H), 3,80(s 3H).

Beispiel 227

5 3-[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-propionsäureethylester

1,44 g E-3-[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-acrylsäureethylester wird in 50 ml Ethanol bei Niederdruck mit 144 mg 10%igem Palladium/Kohle Katalysator hydriert. Die Reaktion benötigt 2 Stunden bei RT. Man saugt ab, engt ein und erhält 89% Produkt. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,61(1H), 7,22(1H), 7,09(1H), 7,2 bis 7,4(mult. 4H), 4,09(1H), 2,43(tr 2H), (1H), 2,83(tr 2H), 1,21(tr 3H).

Eine Auswahl aus anderen katalytischen Hydrierungen:

Beispiel 228

15 2-Cyano-3-[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-propionsäureethylester, Ausbeute: 48%, Öl.

Beispiel 229

3-[3-(1-Imidazolyl)-phenyl]-propionsäureethylester, Ausbeute: 95,4%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,87(1H), 7,4 bis 7,2(mult. 6H), 4,12(1H), 3,03(tr 2H), (1H), 2,68(tr 2H), 1,22(tr 3H).

Beispiel 230

25 4-(1-Imidazolyl)-3-(methylthiomethyl)-benzylamin, Ausbeute: 33%, Schmelzpkt.: Öl.

Beispiel 231

2-[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-ethylamin

528,4 mg (2,65 mmol) 2-[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-acetonitril werden in 25 ml Methanol mit einer katalytischen Menge Raney-Nickel versetzt. Jetzt wird Ammoniak aufgedrückt und mit Wasserstoff bei 50°C vier Stunden hydriert (80 bar, Autoklav). Nach erfolgter Umsetzung wird der Katalysator abgesaugt und das Lösungsmittel abrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan/Isopropanol/Ammoniak als Laufmittel chromatographiert. Isoliert werden 147,1 mg (27,3%).

Beispiel 232

4-[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-butylamin

415 mg (1,82 mmol) der nach Beispiel 128 dargestellten Verbindung werden wie im Beispiel 231 beschrieben umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Chromatographie erhält man 349,3 mg (83,8%) Amin.

Beispiel 233

45 5-[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-pentylamin

723 mg (3 mmol) der nach Beispiel 129 dargestellten Verbindung wird wie im Beispiel 231 beschrieben umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Chromatographie erhält man 389,2 mg (52,9%) Amin.

Beispiel 234

6-[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-hexylamin

720,8 mg (2,82 mmol) des nach Beispiel 130 dargestellten Nitrils werden wie in Beispiel 231 beschrieben umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Chromatographie erhält man 575 mg (78,7%) Amin.

Beispiel 235

7-[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-heptylamin

780 mg (2,9 mmol) der nach Beispiel 131 dargestellten Verbindung werden in Analogie zu Beispiel 231 umgesetzt. Aufarbeitung und Chromatographie liefern 529,5 mg (66,8%) Amin.

Beispiel 236

65 2-Cyano-E-3-[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-acrylsäureethylester

5 mmol Cyanessigsäureethylester wird in Toluol mit 5 mmol 2-(1-Imidazolyl)-benzaldehyd unter Zugabe einer kleinen Säuremenge am Wasserabscheider gekocht. Nach Abkühlen fallen Nadeln aus, die mit Toluol gewaschen und bei 60° getrocknet werden. Die Ausbeute beträgt 79%, Schmelzpkt: 129,5. Der Aldehyd ist nach Standardmethoden aus dem Glycolacetal durch Spaltung mit halbkonzentrierter Salzsäure/THF/Wasser 1 : 1 : 1 in 98% Ausbeute erhältlich. Das Acetal entsteht durch Rühren des Aldehyds mit Glycol und para-Toluolsulfonsäure in 69% Ausbeute oder durch Umsetzung von 2-Brombenzaldehydacetal mit Imidazol. 5

Beispiel 237

ortho-Bromzimtsäureethylester

10

ortho-Bromzimtsäure (5,22 g) wird mit 3,05 g Ethylbromid, 3,86 gr Kaliumcarbonat und 25 ml DMF nach 2 Stunden bei 60° verestert. Die Mischung wird auf Wasser gegossen, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es resultieren 99% Rohprodukt, das weiter umgesetzt wird (Beispiel 87). 15

Analog erhält man

Beispiel 238

meta-Bromzimtsäureethylester, Ausbeute 99%, Öl.

20

Beispiel 239

E-3-[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-allylalkohol und E-3-[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-acrolein

25

Bei der Reduktion von E-3-[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-acrylsäureethylester (242 mg) mit DiBAH in 5 ml Toluol bei 78° und danach 1 Stunde bei 0° erhält man nach Aufarbeitung ein Gemisch von Aldehyd und Allylalkohol, das chromatographisch mit EE unter Zugabe von Ethanol als Eluens getrennt wird. Ausbeute Aldehyd: 13%, 1H-NMR (CDCl₃): 9,57(d 1H), 7,1 bis 7,8(mult. 8H), 6,69(dd 1H).

Ausbeute Alkohol: 48%, 1H-NMR (CDCl₃): 7,7 bis 7,07(mult. 7H), 6,37(mult. 2H), 4,28(dd 2H). 30

Analog erhält man

Beispiel 240

E-3-[3-(1-Imidazolyl)-phenyl]-allylalkohol, Ausbeute: 88%, Öl.

35

Beispiel 241

3-[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-propanol und 3-[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-propanal aus 3-[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-propionsäureethylester, Ausbeute Aldehyd: 13%, 1H-NMR (CDCl₃): 9,68(1H), 7,61(1H), 7,09(1H), 7,2 bis 7,45(mult. 5H), 2,83m2(1H), 2,57(mult. 2H). Alkohol: 1H-NMR (CDCl₃): 7,59(1H), 7,07(1H), 7,18(1H), 7,2 bis 7,47(mult. 4H), 3,55(mult. 2H), 2,57(mult. 2H), 1,7(mult. 2H). 40

Beispiel 242

3-[3-(1-Imidazolyl)-phenyl]-propanol

45

Mit LiAlH₄ (1,1 Äquivalente in THF) und 3-[3-(1-Imidazolyl)-phenyl]-propionsäureethylester erhält man nach Umsetzung und gießen auf Natriumtartrat in Wasser nach Extraktion das Rohprodukt. Ausbeute: 99,7%, 1H-NMR (CDCl₃): 7,84(1H), 7,4 bis 7,2(mult. 6H), 3,7m2(1H), 2,8m2(1H), 1,95 mult. 2H). 50

Beispiel 243

2-Fluor-4-(1-pyrrolo)-phenyl-1-(1-imidazol)

55

133 mg 4-Amino-2-fluor-phenyl-1-(1-imidazol) werden in Essigsäure (1 ml) mit 1 Äquivalent 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran 2 Stunden rückflusiert. Man gießt auf gesättigte Kaliumhydrogencarbonatlösung, extrahiert 2 mal mit EE und wäscht die org. Phase. Mit Magnesiumsulfat wird getrocknet, einrotiert und Säulenchromatografie mit EE durchgeführt. Ausbeute: 69%, 1H-NMR (CDCl₃): 6,4 bis 7,43(mult. 9H), 7,8(s breit 1H). 60

Auf gleiche Weise werden dargestellt:

Beispiel 243 b

4-Chlor-2-pyrrolo-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute 100%, Schmelzpkt: 84°. 65

Beispiel 244

5-Chlor-2-pyrrolo-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 94%, Schmelzpkt: 115°.

Beispiel 245

3-Chlor-4-pyrrolo-phenyl-1-(1-imidazol), Ausbeute: 61%, ¹H-NMR (CDCl₃): 6,38 (mult. 2H), 6,92 (mult. 2H), 7,23 bis 7,9 (mult. 6H).

Beispiel 246

1-[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ethanol

1,72 g 2-(1-Imidazolyl)-benzaldehyd werden mit 3,7 ml Methylmagnesiumbromid (3M-Lösung) in 12 ml THF umgesetzt. Man gibt nach 2 Stunden Ammoniumchloridlösung zu, extrahiert mit EE, wäscht mit Sole, trocknet und engt ein. Nach Säulenchromatografie mit EE beträgt die Ausbeute 51%. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,07 bis 7,79 (mult. 7H), 4,74 (quartett 1H), 1,41 (d 3H).

Beispiel 247

2-[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-essigsäure

1,3 g (4,74 mmol) des nach Beispiel 133 dargestellten Esters werden mit 10 ml eines Gemisches aus KOH/CH₃OH/H₂O (3,6 g, 24 ml, 120 ml) versetzt und bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Verseifung geführt. Es wird mit 10%ige Schwefelsäure angesäuert und anschließend über Extrelut mit CH₂Cl₂ gegeben. Das Filtrat wird einrotiert und der Rückstand an SiO₂ mit einem Laufmittelgemisch aus CH₂Cl₂/Isopropanol/Wasser chromatographiert. Die Ausbeute beträgt 759,2 mg (73,7%).

Beispiel 248

4-[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-buttersäure

0,600 g (2,19 mmol) des nach Beispiel 134 dargestellten Esters werden in Analogie zu Beispiel 247 verseift. Isoliert werden 412,1 mg (76,5%) Produkt.

Beispiel 249

5-[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-pentansäure

1,35 g (4,92 mmol) des nach Beispiel 135 dargestellten Esters werden in Analogie zu Beispiel 247 verseift. Die Ausbeute an Produkt beträgt 604,3 mg (49,1%).

Beispiel 250

6-[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-hexansäure

1,1 g (4,64 mmol) des nach Beispiel 136 dargestellten Esters wird wie in Beispiel 247 beschrieben verseift und aufgearbeitet. Isoliert werden 784,2 mg (78,6%).

Beispiel 251

7-[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-heptansäure

0,148 g (0,464 mmol) des nach Beispiel 137 dargestellten werden analog Beispiel 247 verseift und aufgearbeitet. Isoliert werden 132,8 mg (98,5%) Produkt.

Beispiel 251b

2-[2-(1-Imidazolyl)-benzylthio]-essigsäure, Ausbeute: 81%, Schmelzpkt: 140°.

Beispiel 252

4-(1-Imidazolyl)-3-(methylthiomethyl)phenol

In DMF werden 1,5 mmol 4-(1-Imidazolyl)-3-(methylthiomethyl)phenolmethylether mit 5 mmol Natriumthiomethylat 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man gießt auf ges. Kaliumhydrogencarbonatlösung, extrahiert 2 mal mit EE und wäscht die org. Phase mit Sole. Mit Magnesiumsulfat wird getrocknet, einrotiert und nach Säulenchromatografie mit EE/Ethanol erhält man 64% Ausbeute. Schmelzpkt: 129°.

Analog erhält man:

Beispiel 253

3-(1-Imidazolyl)-4-(methylthiomethyl)phenol, Ausbeute: 43%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,77(1H), 7,24(1H), 7,18(1H), 7,3(1H), 7,0(1H), 6,8(1H), 3,40(s 2H), 2,02(s 3H).

Beispiel 254

2-(1H-Imidazol-1-yl)-3-pyridinol

2-Chlor-3-phenylmethoxy-pyridin (1,4 g) und Imidazol (4,3 g) werden 4 Tage in einem Ölbad auf 120°C erhitzt. Die Mischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 5N NaOH und Chloroform versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt und man erhält 2-(1-Imidazolyl)-3-phenylmethoxypyridin. Zu 2 ml Methanol werden 2-(1-Imidazolyl)-3-phenylmethoxypyridin und 0,01 g Pd/C gegeben, 1 Stunde unter Wasserstoff gerührt, abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen. Man erhält die Titelverbindung vom Schmelzpunkt 162–164°C.

Beispiel 255

[2-(1-Imidazolyl)-benzyl]-methylsulfon

3,05 g [2-(1-Imidazolyl)-benzyl]-methylthioether versetzt man bei 50 in 75 ml Dichlormethan mit 7,08 g meta-Chlorperbenzoesäure. Man rührt über Nacht und verdünnt dann mit Dichlormethan, extrahiert 2 mal mit 1-N-Natronlauge, 2 mal mit Wasser und trocknet die organische Phase mit Magnesiumsulfat. Nach einrotieren und Säulenchromatografie mit EE/Ethanol erhält man neben wenig Sulfoxid das Sulfon in 78% Ausbeute. Schmelzpkt: 156°. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,71(1H), 7,70(1H), 7,52(mult. 2H), 7,34(mult. 1H), 7,22(s 2H), 4,13(s 2H), 2,83(s 3H).

Analog erhält man:

Beispiel 256

[2-(1-Imidazolyl)-phenylmethyl]-methylsulfoxid, Ausbeute: 67%, Schmelzpkt: 94°, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,67(1H), 7,22(1H), 7,15(1H), 7,33 bis 7,57(mult. 4H), 3,75(ABquartett 2H), 2,50(s 3H).

Beispiel 257

[2-(2-(1-Imidazolyl)-phenyl)eth-1-yl]-methylsulfon, Ausbeute: 71%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,72 bis 7,12(mult. 7H), 3,02(mult. 4H), 2,72(s 3H).

Beispiel 258

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-methylsulfon, Ausbeute: 67%, Schmelzpkt: 139–141°.

Beispiel 259

[2-(1-Imidazolyl)-5-phenyl-benz-1-yl]-methylsulfon, Ausbeute: 34%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,29 bis 7,77(mult. 10H), 7,91(d 1H), 4,20(s 2H), 2,89(s 3H).

Beispiel 260

[2-(1-Imidazolyl)-5-methoxy-benzyl]-methylsulfon, Ausbeute: 25%, Schmelzpkt: 115,9°.

Beispiel 261

[2-(1-Imidazolyl)-5-cyano-benzyl]-methylsulfoxid, Ausbeute: 26%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,20 bis 7,9(mult. 6H), 3,79(mult. 2H), 2,60(s 3H).

Beispiel 262

[2-(1-Imidazolyl)-5-phenyl-benzyl]-methylsulfoxid, Ausbeute: 77%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,20 bis 7,80(mult. 11H), 3,82(dd 2H), 2,56(s 3H).

Beispiel 263

[2-(1-Imidazolyl)-5-methoxy-benzyl]-methylsulfoxid, Ausbeute: 68,8%, Schmelzpkt: 103,1°.

Beispiel 264

[2-(1-Imidazolyl)-5-amido-benzyl]-methylsulfoxid, Ausbeute: 22%, Schmelzpkt: 226°.

Beispiel 265

[2-(1-Imidazolyl)-5-cyano-benzyl]-methylsulfon, Ausbeute: 25%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,27 bis 8,05 (mult. 6H), 4,20(s 2H), 2,99(s 3H).

5

Beispiel 266

[2-(1-Imidazolyl)-5-amido-benzyl]-methylsulfon, Ausbeute: 36%, Schmelzpkt: 189,5°.

10

Beispiel 267

[2-(2-(1-Imidazolyl)-phenyl)-et-1-yl]-methylsulfoxid, Ausbeute: 61%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,72 bis 7,12(mult. 7H), 3,0(tr 2H), 2,7(mult. 2H), 2,46(s 3H).

15

Beispiel 268

[2-(1-Imidazolyl)-benzyl]-ethylsulfon, Ausbeute: 76%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,72 bis 7,2(mult. 7H), 4,03(s 2H), 2,95(quartett 2H), 1,82(tr 3H).

20

Beispiel 269

[2-(1-Imidazolyl)-benzyl]-isopropylsulfon, Ausbeute: 75%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,72 bis 7,2 (mult. 7H), 4,00(s 2H), 3,07(heptett 1H), 1,45(d 6H).

25

Beispiel 270

[2-(1-Imidazolyl)-benzyl]-ethylsulfoxid, Ausbeute: 77%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,67 bis 7,17(mult. 7H), 3,7(quartett 2H), 2,7(mult. 2H), 1,28(tr 3H).

30

Beispiel 271

[2-(1-Imidazolyl)-benzyl]-isopropylsulfoxid, Ausbeute: 82%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,72 bis 7,2 (mult. 7H), 3,6(s 2H), 2,74(heptett 1H), 1,2(dd 6H).

35

Beispiel 272

[2-(2-(1-Imidazolyl)-phenoxy)-eth-1-ylmethylsulfon, Ausbeute: 31%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,7(1H), 7,45 bis 7,04(mult. 6H), 4,47(dd 2H), 3,39(mult. 2H), 2,61(s 3H).

40

Beispiel 273

[2-(2-(1-Imidazolyl)-phenoxy)-eth-1-ylmethylsulfoxid, Ausbeute: 32%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,74(1H), 7,45 bis 7,04(mult. 6H), 4,47(mult. 2H), 3,2(1H), 3,1(1H), 2,54(s 3H).

45

Beispiel 274

[[2-(1-Imidazolyl)-pyridyl-3-methyl]methylsulfon, Ausbeute: 35%, ¹H-NMR (CDCl₃): 8,62(dd 1H), 8,12(dd 1H), (1H), 8,00(s 1H), 7,5m2(1H), 7,24(s 1H), 4,29(s 2H), 2,92(s 3H).

50

Beispiel 275

[2-(2-(1-Imidazolyl)-phenyl)-isopropylsulfoxid, Ausbeute: 34%, Schmelzpkt: 91,5°.

55

Beispiel 276

[2-(2-(1-Imidazolyl)-phenyl)-isopropylsulfon, Ausbeute: 57%, Schmelzpkt: 80,8°.

60

Beispiel 277

[2-(1-Imidazolyl)-5-hydroxy-benzyl]-methylsulfon, Ausbeute: 62,6%, Schmelzpkt: > 300°.

65

Beispiel 278

[2-(1-Imidazolyl)-5-hydroxy-benzyl]-methylsulfoxid, Ausbeute: 90%, Schmelzpkt: Öl.

Beispiel 279

[3-(1-Imidazolyl)-benzyl]-methylsulfon, Ausbeute: 82%, Schmelzpkt: 144,5°.

Beispiel 280

[3-(1-Imidazolyl)-benzyl]-methylsulfoxid, Ausbeute: 65%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,87(1H), 7,2 bis 7,52(mult. 6H), 3,99(d 2H), 2,52(s 3H).

5

Beispiel 281

[3-(1-Imidazolyl)-phenyl]-methylsulfon, Ausbeute: 56%, ¹H-NMR (CDCl₃): 8,01(1H), 7,94(mult. 2H), 7,7(mult. 2H), 7,37(1H), 7,27(1H); 3,12(s 3H).

10

Beispiel 282

[3-(1-Imidazolyl)-benzyl]-methylsulfoxid, Ausbeute 22%, Schmelzpkt.: Öl.

Beispiel 283

[2-(1-Imidazolyl)-5-(meta-pyridyl)-benzyl]-methylsulfon, Ausbeute 25%, Schmelzpunkt: Öl.

15

Beispiel 284

[2-(1-Imidazolyl)-5-(meta-pyridyl)-benzyl]-methylsulfoxid, Ausbeute 11%, Schmelzpunkt: Öl.

20

Beispiel 285

[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-methylsulfoxid, Ausbeute: 26%, Schmelzpkt: 147°.

25

Beispiel 286

[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-methylsulfon, Ausbeute: 25%, ¹H-NMR (Aceton d₆): 8,3(1H), 7,76(1H), 7,18(1H), 7,94(mult. 2H), 8,10(mult. 2H), 3,2(s 3H).

30

Beispiel 287

[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-methylsulfoxid, Ausbeute: 60%, ¹H-NMR (CDCl₃): 7,23(1H), 7,32(1H), 7,92(1H), 7,58(mult. 2H), 7,80(mult. 2H), 2,26(s 3H).

35

Beispiel 287a

[3-(Dimethylsulfon-1-yl)-4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-methylsulfon, Ausbeute 34%, Schmelzpunkt: Zers.

40

Beispiel 288

[2-(1-Imidazolyl)-5-(meta-pyridyl)-benzyl]-methylthioether

[5-Brom-2-(1-imidazolyl)-benzyl]-methylthioether (142 mg) wird zusammen mit 1 Equivalent Diethyl-3-pyridylboran, 10 Molprozent Tetrabutylammoniumbromid, 57 mg KOH-Pulver und 58 mg Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) 3 Stunden Rückfluß gekocht. Die Mischung wird auf Wasser gegossen, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es folgt Säulenchromatografie mit EE und Ethanol. Die Ausbeute beträgt 84%. Schmelzpunkt: 105°.

50

Beispiel 289

3-(1-Imidazolyl)-benzamidin-hydrochlorid

In eine gekühlte Lösung von 0,47 g 3-(1-Imidazolyl)-benzonitril in 5 ml Ethanol wird Chlorwasserstoff geleitet und die Reaktionsmischung im verschlossenen Kolben über Nacht gerührt. Nach Abzug des Lösungsmittels wird der Rückstand in 10 ml Ethanol gelöst und in die gekühlte Lösung Ammoniak geleitet. Der verschlossene Kolben wird im Ölbad 2 Stunden auf 75°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Titelverbindung abfiltriert.

55

Beispiel 290

60

N-[2-[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-ethyl]-guanidin-hydrochlorid

100 mg (10,5 mmol) des nach Beispiel 231 dargestellten Amins werden in 1,5 ml DMF gegeben, mit äquivalenten Mengen 1-H-Pyrazol-carboxamidin-hydrochlorid und Diisopropylethylamin versetzt und bis zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem bis zur Trockene einrotiert wurde, wird an Kieselgel mit CH₂Cl₂, Ethanol, H₂O als Laufmittel chromatographiert. Man erhält 62,2 mg (40%).

65

Beispiel 291

N-[4-[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-butyl]-guanidin-hydrochlorid

- 5 100 mg (0,43 mmol) des nach Beispiel 232 dargestellten Amins werden wie in Beispiel 290 beschrieben umgesetzt. Es werden 48,6 mg (88,6%) gewünschte Verbindung isoliert.

Beispiel 292

N-[5-[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-pentyl]-guanidin-hydrochlorid

- 10 100 mg (0,41 mmol) der nach Beispiel 233 dargestellten Verbindung werden wie in Beispiel 290 beschrieben, umgesetzt. 57 mg (45,4%) des gewünschten Guanidinhydrochlorids werden erhalten.

Beispiel 293

N-[6-[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-hexyl]-guanidin-hydrochlorid

- 15 100 mg (0,38 mmol) der nach Beispiel 234 dargestellten Verbindung wird wie in Beispiel 290 beschrieben, umgesetzt. Es werden 112,7 mg (86,5%) der gewünschten Verbindung erhalten.

Beispiel 294

N-[7-[2-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-heptyl]-guanidin-hydrochlorid

- 25 100 mg (0,37 mmol) der nach Beispiel 235 dargestellten Verbindung werden wie in Beispiel 290 beschrieben, umgesetzt. Isoliert werden 115,7 mg (89,6%) des gewünschten Guanidin-hydrochlorids.

Beispiel 295

N-[6-[4-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-hexyl]-guanidin-hydrochlorid

- 30 100 mg (0,386 mmol) 6-[4-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-hexylamin werden wie in Beispiel 290 beschrieben umgesetzt. Nach dem Aufarbeiten werden 115,2 mg (88%) der gewünschten Verbindung isoliert.

Beispiel 296

N-[2-(1-Imidazolyl)-phenyl]-N'-methyl-thioharnstoff

- 40 0,2 g 2-Amino-phenyl-1-(1-imidazol) werden in 4 ml THF gelöst und mit 86 µl Methylisothiocyanat in 1 ml THF versetzt. Nach leichtem Erwärmen wird die Reaktion abgebrochen. Das THF wird abrotiert und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Zuerst fällt etwas Edukt aus, daneben erhält man in 27% Ausbeute Produkt vom Schmelzpkt: 287°C Zers.

Analog erhält man:

Beispiel 297

N-[2-(1-Imidazolyl)-benzyl]-N'-methyl-thioharnstoff, Ausbeute: 31%, Schmelzpkt: 128°.

Beispiel 298

[2-(1-Imidazolyl)-benzyl]-methylsulfon Hydrochlorid

- 50 55 [2-(1-Imidazolyl)-benzyl]-methylsulfon (0,75mmol) werden in 6 ml 1nHCl in Ether und 10 ml Ethanol 6 Stunden bei RT gerührt. Man gibt etwas Ether hinzu und stellt in den Kühlschrank. Kristalle werden abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 89%, Schmelzpkt: 201°.

Beispiel 299

- 60 [5-Cyano-2-(1-imidazolyl)-benzyl]-methylthioether Hydrochlorid, Ausbeute: 88%, Schmelzpkt: 211° Zers. 1H-NMR (DMSO d6): 9,32d(s 1H), 8,16(1H), 8,1(mult. 2H), 7,8(mult. 2H), 3,77(s 2H), 1,93(s 3H). Analog werden Hydrochloride und Hydrobromide dargestellt wie

Beispiel 300

[2-(1-Imidazolyl)-benzyl]-methylthioether Hydrobromid

- 65 150 mg [2-(1-Imidazolyl)-benzyl]-methylthioether in 3 ml 47% HBr lösen, nach 3 Stunden bei RT einengen und

am Kugelrohr im Vakuum trocknen. Ausbeute: 100%, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9,51s breit(1H), 8,1(s 1H), (1H), 7,97(s 1H), 7,7 bis 7,50(mult. 4H), 3,71(s 2H), 1,92(s 3H).

Ebenfalls werden andere Salze analog hergestellt wie

Beispiel 301

5

[2-(1-Imidazolyl)-benzyl]-methylthioether Oxalat

[2-(1-Imidazolyl)-benzyl]-methylthioether (110 mg) werden in 2 ml Ethanol mit 1 Equivalent Oxalsäure insgesamt 12 Stunden bei RT gerührt, nach 24 Stunden im Kühlschrank wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 85%, 10 Schmelzpkt: 102°.

Beispiel 302

[2(1-Imidazolyl)-benzyl]-methylsulfon Oxalat, Ausbeute: 88%, Schmelzpkt: 175°.

15

Beispiel 303

[2-(2'-Bromo-imidazol-1-yl)-benzyl]-methylthioether

20

204 mg [2-(imidazol-1-yl)-benzyl]-methylthioether werden mit je 1 Equivalent Triphenylphosphin und Tetra-brommethan in 6 ml Dichlormethan gerührt. Nach 12 Stunden bei RT ist die Reaktion beendet. Man engt die Mischung ein und gibt alles auf eine Säule. Nach Säulenchromatografie erhält man die Titelverbindung in einer Ausbeute von 59%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 7,58 bis 7,2(mult. 6H), 3,35(d 1H), 3,53(d 1H), 1,99(s 3H).

25

Beispiel 304

2-[4-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-essigsäure-hydrochlorid

100 ml 6 N HCl werden mit 1,2 g 2-[4-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-essigsäuremethylester versetzt, 4 Stunden gerührt und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Ethanol behandelt und man erhält die Titelverbindung vom Schmelzpunkt 116–117°C.

30

Beispiel 305

2-[3-(1-Imidazolyl)-phenoxy]-essigsäure-hydrochlorid

35

Zu 50 ml DMSO werden 4 g 3-(1-Imidazolyl)-phenol 1,8 ml Bromessigsäuremethylester und 6,5 g Cäsiumcarbonat gegeben. Die Mischung wird 1 Tag gerührt, in Wasser gegeben und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird in 100 ml 6 N HCl aufgenommen. Nach 4 Stunden Rühren wird eingeeengt und der Rückstand mit Ethanol behandelt. Man erhält die Titelverbindung vom Schmelzpunkt 206–208°C.

40

Beispiel 306

2-[2-(1-Imidazolyl)-phenylmethyl]-methansulfonamid

45

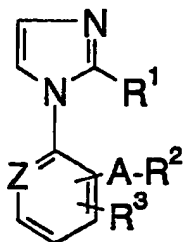
20 ml Methylenchlorid werden mit 1,0 g 2-(1-Imidazolyl)-benzylmethanamin, 0,43 ml Methansulfonylchlorid und 1,3 ml Triethylamin versetzt. Nach Rühren über Nacht wird Wasser hinzugefügt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Nach Umkristallisation in Alkohol erhält man die Titelverbindung.

50

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

55



60

65

worin

AR² gleich oder verschieden ein- oder zweifach stehen kann,

R¹ Wasserstoff, Halogen, —SH oder —S—C₁₋₄-Alkyl,

Z Stickstoff oder gegebenenfalls mit AR² oder R³ substituiertes —CH=,

A eine Bindung, geradkettiges oder verzweigtes C₁₋₄-Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes C₂₋₄-Alkenylen, geradkettiges oder verzweigtes C₂₋₄-Alkinylen,

R² Wasserstoff, Halogen, NO₂, —C≡N, CF₃, —CCl₃, S(O)_m—C₁₋₄-Alkyl, —OR⁵, —S—R⁶, —CO—R⁷, —NR⁸R⁹, —CH(CN)—COOH, —CH(CN)—COO—C₁₋₆-Alkyl, =C(CN)—COOH, =C(CN)—CO—OC₁₋₆-Alkyl, —NH—SO₂—R¹⁰, —C(NH₂)=NOH, Imidazol-1-yl, 4-CH₃-thiazol-2-yl, —NH—CO—NH₂, —NH—CS—NH₂, NH—CO—NH(C₁₋₄-Alkyl), NH—CS—NH(C₁₋₄-Alkyl), Pyrrol-1-yl,

—C(=NR)—NHR¹¹, —NH—C(=NR)—NR¹¹R¹², —S—C(=NR)—NR¹¹R¹², ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, —S—C₁₋₄-Alkyl oder —O—C₁₋₄-Alkyl substituierter Phenyl- oder Biphenylrest, Pyridyl, Imidazolosulfonyl,

R³ Wasserstoff, Halogen, NO₂, OH, NH₂ oder Imidazol-1-yl,

AR² und R³ gemeinsam —O—(CH₂)_n—O— bilden,

m, n 1 oder 2,

R⁵ Wasserstoff, einen substituierten oder unsubstituierten, geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1–14 C-Atomen, der 1–2 Doppel- und/oder Dreifachbindungen enthalten kann und worin eine —CH₂-Gruppe durch Sauerstoff, Schwefel, Phenyl oder gegebenenfalls mit Methyl oder Halogen substituiertes C₃₋₆-Cycloalkyl ersetzt sein kann, gegebenenfalls mit Methyl oder Halogen substituiertes C₃₋₇-Cycloalkyl, —CO—R¹⁵, —CS—NH(C₁₋₄-Alkyl), —CH(NH₂)-COO₁₋₆-Alkyl, —Si(CH₃)₂ tert. butyl, Chinolin-yl, N1-Methyl-imidazol-2-yl, Thiophenyl, Thia-cyclohexyl, Tetrahydrofuranyl, —CS—S—C₁₋₄-Alkyl, CS—CH₂—S—C₁₋₄-Alkyl, —C(=NR)NR¹¹R¹², gegebenenfalls mit Halogen, NO₂, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkoxy oder C₁₋₄-Alkyl substituiertes Phenyl, Tetrahydropyrimidin, Tetrahydropyridin,

R⁶ die Bedeutung von R⁵ hat,

R⁷ Wasserstoff, C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, —CH₂—S—C₁₋₄-Alkyl, —(CH₂)₂—S—C₁₋₄-Alkyl, —O—C₁₋₆-Alkyl, NH₂, NH(C₁₋₄-Alkyl), N(C₁₋₄-Alkyl)₂, S—C₁₋₄-Alkyl, CF₃, —C₂F₅, OH, Phenyl,

R⁸, R⁹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkanoyl oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclen bilden, der ein weiteres O-, N- oder S-Atom enthalten und 1-2fach mit C₁₋₄-Alkyl substituiert sein kann,

R¹⁰, R¹¹, R¹² und R Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Phenyl,

R¹⁵ gegebenenfalls mit Halogen, NH₂, —C≡N, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkanoyloxy, Thiophen oder Phenyl substituiertes C₁₋₁₇-Alkyl, gegebenenfalls mit CH₃ oder Phenyl substituiertes C₃₋₇-Cycloalkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, —COOH, —COOC₁₋₆-Alkyl, NR¹³R¹⁴,

R¹³, R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder gegebenenfalls mit Halogen substituiertes C₁₋₄-Alkyl,

und deren Isomeren und Tautomeren und physiologisch verträglichen Salze, wobei

(1) falls R¹ und R³ Wasserstoff bedeuten, und Z = —CH ist, kann AR² in 2-Stellung nicht H, OH; Cl, Br, CF₃, —CHO, —O—CO—CH₃, —CH₂—Br, —CH₂OH, —(CH₂)₂—OH, —(CH₂)₂—Br, —CH=CH₂, —O—CH₂—CH=CH₂, —O—CH₂—C≡CH, —O—CH₂—CN, —SH, —CHOH—CH₃, —CH=CH—Phenyl sein,

(2) falls in 3-Stellung des Phenylringes F, Cl, OH, CH₃ oder NO₂ ist, können R¹, R³ und AR² nicht gleichzeitig H oder Imidazol bedeuten,

(3) falls R¹ = H und in 4-Stellung des Phenylringes OCH₃, OH, NH₂, Fluor oder CH₂—NH₂ ist, kann in 2-Stellung nicht H, OCH₃ oder OH stehen,

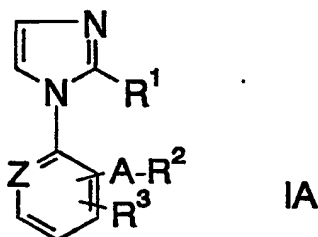
(4) falls R¹ = H und in 2-Stellung des Phenylringes NO₂, Br oder OH steht, kann in 5-Stellung nicht Cl oder CH₃ sein,

(5) falls R¹ = H und Z = —CH=, können R⁵ oder R⁶ nicht gegebenenfalls substituiertes Benzyl sein.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin —A—R² geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1–8 C-Atomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenylen mit 2–8 Atomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkinylen mit 2–8 C-Atomen bedeutet, wobei eine oder zwei Methylengruppen durch Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt sein können und ein Substituent R² sein vorhanden sein kann.

3. Verwendung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

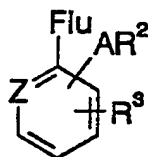
4. Verwendung der Verbindungen der Formel IA



worin

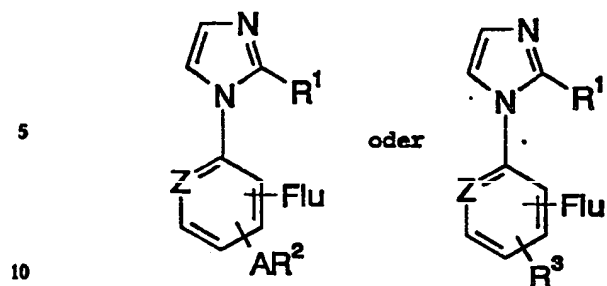
AR² gleich oder verschieden ein- oder zweifach stehen kann,

- R^1 Wasserstoff, Halogen, $-SH$ oder $-S-C_{1-4}$ -Alkyl,
 Z Stickstoff oder gegebenenfalls mit AR^2 oder R^3 substituiertes $-CH=$,
 A eine Bindung, geradkettiges oder verzweigtes C_{1-4} -Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes C_{2-4} -Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes C_{2-4} -Alkynyl,
 R^2 Wasserstoff, Halogen, NO_2 , $-C\equiv N$, CF_3 , $-CCl_3$, $-S(O)_m-C_{1-4}$ -Alkyl, $-OR^5$, $-S-R^6$, $-CO-R^7$,
 $-NR^8R^9$, $-CH(CN)-COOH$, $-CH(CN)-COO-C_{1-6}$ -Alkyl, $-C(CN)-COOH$, $-(CN)-COOC_{1-6}$ -Alkyl,
 $-NH-SO_2-R^{10}$, $-C(NH_2)=NOH$, Imidazol-1-yl, 4- CH_3 -thiazol-2-yl, $-NH-CO-NH_2$, $-NH-CS-NH_2$,
 $NH-CO-NH(C_{1-4}$ -Alkyl), $NH-CS-NH(C_{1-4}$ -Alkyl), $-Pyrrol-1-yl$,
 $-C(=NR)-NHR^{11}$, $-NH-C(=NR)-NR^{11}R^{12}$, $-S-(C=NR)-NR^{11}R^{12}$, ein gegebenenfalls ein- oder
mehrfach mit Halogen, $S-C_{1-4}$ -Alkyl oder $-O-C_{1-4}$ -Alkyl substituierter Phenyl- oder Biphenylrest, 10
Pyridyl, Imidazolosulfonyl,
 R^3 Wasserstoff, Halogen, NO_2 , OH , NH_2 oder Imidazol-1-yl,
 AR^2 und R^3 gemeinsam $-O-(CH_2)_n-O-$ bilden,
 m, n 1 oder 2,
 R^5 Wasserstoff, einen substituierten oder unsubstituierten, geradkettigen oder verzweigten, gesättigten 15
oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1–14 C-Atomen, der 1–2 Doppel- und/oder Dreifachbin-
dungen enthalten kann und worin eine $-CH_2$ -Gruppe durch Sauerstoff, Schwefel, Phenyl oder gegebenen-
falls mit Methyl oder Halogen substituiertes C_{3-6} -Cycloalkyl ersetzt sein kann, gegebenenfalls mit Methyl
oder Halogen substituiertes C_{3-7} -Cycloalkyl, $-CO-R^{15}$, $-CS-NH(C_{1-4}$ -Alkyl),
 $-CH(NH_2)-COO_{1-6}$ -Alkyl, $-Si(CH_3)_2$ tert. butyl, Chinolin-yl, N1-Methyl-imidazol-2-yl, Thiophenyl, 20
Thiacyclohexyl, Tetrahydrofuranyl, $-CS-S-C_{1-4}$ -Alkyl, $-CS-CH_2-S-C_{1-4}$ -Alkyl,
 $-C(=NR)NR^{11}R^{12}$, gegebenenfalls mit Halogen, NO_2 , C_{1-4} -Alkylthio, C_{1-4} -Alkoxy oder C_{1-4} -Alkyl sub-
stituiertes Phenyl, Tetrahydropyrimidin, Tetrahydropyridin,
 R^6 die Bedeutung von R^5 hat,
 R^7 Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, $-CH_2-S-C_{1-4}$ -Alkyl, $(CH_2)_2-S-C_{1-4}$ -Alkyl, 25
 $-O-C_{1-6}$ -Alkyl, NH_2 , $NH(C_{1-4}$ -Alkyl), $-N(C_{1-4}$ -Alkyl)_2, $-S-C_{1-4}$ -Alkyl, CF_3 , $-C_2F_5$, OH , Phenyl,
 R^8, R^9 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkanoyl oder gemeinsam mit dem
Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres O-, N- oder
S-Atom enthalten und 1–2fach mit C_{1-4} -Alkyl substituiert sein kann,
 R^{10}, R^{11}, R^{12} und R Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, Phenyl, 30
 R^{15} gegebenenfalls mit Halogen, NH_2 , $C\equiv N$, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkylthio, C_{1-4} -Alkanoyloxy, Thiophen
oder Phenyl substituiertes C_{1-17} -Alkyl, gegebenenfalls mit CH_3 oder Phenyl substituiertes C_{3-7} -Cycloalkyl,
 C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkylthio, $-COOH$, $-COOC_{1-6}$ -Alkyl, $NR^{13}R^{14}$,
 R^{13}, R^{14} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder gegebenenfalls mit Halogen substituiertes
 C_{1-4} -Alkyl, 35
und deren Isomeren und Tautomeren und physiologisch verträglichen Salze, zur Herstellung eines Arznei-
mittels zur Inhibition der Stickstoffmoxid-Synthase, wobei R^1 , AR^2 und R^3 nicht gleichzeitig Wasserstoff
bedeuten.
5. Verwendung der Verbindungen der Formel IA nach Anspruch 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur
Behandlung von neurodegenerativen, autoimmunen und/oder inflammatorischen Erkrankungen sowie zur 40
Behandlung von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems und inflammatorischen Hauterkrankungen und
zur Immunsuppression.
6. Verwendung nach Anspruch 5 zur Behandlung Multipler Sklerose, Alzheimersche Krankheit, HIV-De-
menz, Amyotrophe Lateralsklerose oder cerebraler Ischämie.
7. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 dadurch daß man 45
a) eine Verbindung der Formel II,

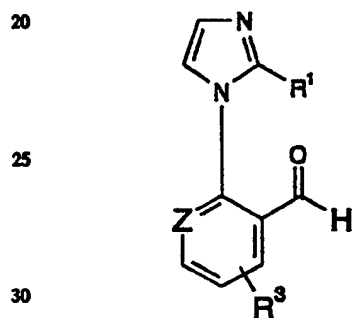


II

- worin Z , AR^2 und R^3 die obige Bedeutung haben, und Flu eine Fluchtgruppe darstellt, in Gegenwart
einer Base mit gegebenenfalls mit R^1 substituiertem Imidazol umsetzt,
oder
b) eine Verbindung der Formel III



15
 worin Z, R¹, AR² und R³ die obige Bedeutung haben und Flu eine Fluchtgruppe darstellt, in Gegenwart einer Base nukleophil AR² oder R³ einführt,
 c) eine Verbindung der Formel IV



35
 worin Z, R¹, R³ die obige Bedeutung haben, mittels Aldol-Reaktionen mit Malodinitril, Malonderivaten oder anderen alpha-CH-aciden Verbindungen oder via Wittig-Reaktionen oder modifizierten Wittig-Reaktionen oder durch nukleophilen Angriff, zum Beispiel mit Grignard-Reagenzien, zu Verbindungen der Formel I umgesetzt und anschließend gewünschtenfalls halogeniert oder wenn erforderlich selektiv reduziert oder Thioether bildet oder Ether spaltet oder Nitrile verseift oder Säuren verestert oder amidiert oder aus Phenolen Ether oder Ester synthetisiert oder Aminogruppen via Sandmeyer-Reaktion austauscht oder verkocht oder Sulfide zu Sulfonen oder Sulfoxiden oxidiert oder Sulfoxide zu Sulfiden reduziert oder Amine zu Amiden oder Sulfonamiden umsetzt oder alkyliert oder decarboxyliert oder Isomere oder Salze bildet.

40

45

50

55

60

65

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

This Page Blank (uspto)